FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 118

# Contribution à l'Etude du Pronostic actuel des Réticuloses "dites malignes" de l'Enfant

*(A propos de 7 cas)*

---

# THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le Novembre 1959

par

**Michel-Jean OLMER**

Né à Marseille le 5 Juillet 1934

*Interne des Hôpitaux de Marseille*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

---

Examinateurs de la Thèse

MM. le Professeur G. MORIN, *Président*

le Professeur P. GIRAUD
le Professeur J. VAGUE
le Professeur Agrégé R. BERNARD
le Professeur Agrégé A. ORSINI

*Assesseurs*

---

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

# Contribution à l'Etude du Pronostic actuel des Réticuloses "dites malignes" de l'Enfant

*(A propos de 7 cas)*

---

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

# Contribution à l'Etude du Pronostic actuel des Réticuloses "dites malignes" de l'Enfant

*(A propos de 7 cas)*

---

# THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le Novembre 1959

par

**Michel-Jean OLMER**

Né à Marseille le 5 Juillet 1934

*Interne des Hôpitaux de Marseille*

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

---

| | | |
|---|---|---|
| Examinateurs de la Thèse | MM. le Professeur G. MORIN, | *Président* |
| | le Professeur P. GIRAUD | *Assesseurs* |
| | le Professeur J. VAGUE | |
| | le Professeur Agrégé R. BERNARD | |
| | le Professeur Agrégé A. ORSINI | |

---

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

# PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

*Doyen :* G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT
*Secrétaire principal :* P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN
*Secrétaire principal honoraire :* J. COMTE.
*Professeurs honoraires :* MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| *Anatomie* | GRISOLI |
| *Anatomie pathologique* | GASTAUT |
| *Bactériologie et Pathologie générale* | BRAHIC |
| *Botanique et Cryptogamie* | PELLISSIER |
| *Cardiologie clinique et expérimentale* | JOUVE |
| *Chimie* | DUMAZERT |
| *Chimie analytique* | ARNOUX |
| *Chimie médicale* | DERRIEN |
| *Clinique chirurgicale* | CARCASSONNE |
| *Clinique chirurgicale* | LAMY |
| *Clinique chirurgicale infantile et orthopédique* | SALMON |
| *Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale* | De VERNEJOUL |
| *Clinique de Chirurgie thoracique* | DOR |
| *Clinique exotique* | BLANC |
| *Clinique des maladies du système nerveux* | CREMIEUX |
| *Clinique médicale* | MATTEI |
| *Clinique médicale* | POINSO |
| *Clinique médicale thérapeutique* | OLMER |
| *Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition* | RECORDIER |
| *Clinique médicale infantile* | GIRAUD |
| *Clinique neuro-chirurgicale* | PAILLAS |
| *Clinique obstétricale et gynécologique* | CHOSSON |
| *Clinique ophtalmologique* | JAYLE |
| *Clinique oto-rhino-laryngologique* | APPAIX |
| *Clinique de Stomatologie* | MARONNEAUD |
| *Clinique urologique* | N... |
| *Endocrinologie médicale* | VAGUE |
| *Histologie* | PICARD |
| *Hygiène et Médecine sociale* | SAUTET |
| *Matière médicale* | BALANSARD |
| *Médecine expérimentale* | DONNET |
| *Médecine légale et Médecine du Travail* | MOSINGER |
| *Parasitologie* | RANQUE |
| *Pathologie chirurgicale* | N... |
| *Pathologie interne* | AUDIER |
| *Pharmacologie* | MERCIER F. |
| *Pharmacie chimique et Toxicologie* | VIGNOLI |
| *Pharmacie galénique* | DELPHAUT |
| *Physiologie* | MORIN |
| *Physique médicale* | DUBOULOZ |
| *Thérapeutique* | PIERI |

## Professeurs sans chaire

M. ROUX

M. MOURGUE

## Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

## Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD René
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

## Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
HENRY
IMBERT
LAVAL
LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

## Chargé des fonctions de Maître de Conférences

*Physiologie* ..... M. ZWIRN

## Chargé des fonctions d'Agrégé

*Clinique des Maladies nerveuses* ..... M. BOUDOURESQUES
*Clinique de Stomatologie* ..... M. LACHARD

## Agrégé chargé d'enseignement

*Dermatologie* ..... M. TEMIME

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR DAVID OLMER

Il réunissait en lui toutes les vertus humaines.
Que je ne faille jamais à la voie qu'il a tracée.

A MA GRAND MERE

Modeste gage de ma tendresse.

A MON PERE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN OLMER

*Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique*

*Médecin des Hôpitaux*

Tu as guidé mes premiers pas en Médecine.
Que je sois digne de toi.

A MA MERE

*Chef de Laboratoire à la Clinique Médicale Thérapeutique*

A qui je dois beaucoup.
En témoignage de ma très grande affection

A MA SŒUR ET A MON FRERE.

A MA FEMME

A qui je dédie cette thèse.
Avec tout mon amour.

A TOUS LES MIENS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MORIN

*Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie*

Vous avez accepté de juger une thèse qui est bien loin de la physiologie. C'est pour moi un très grand honneur.

Permettez-moi de vous dire, ici, toute l'admiration que j'ai pour un Maître dont la personnalité est si marquante, et de vous exprimer la reconnaissance que j'éprouve pour le témoignage d'affectueuse sympathie que vous avez toujours bien voulu manifester à mon égard.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. GIRAUD

*Professeur de Clinique Médicale Infantile*

*Médecin des Hôpitaux*

L'accueil si aimable dans votre Service, la modération que vous avez en toute chose, votre rigueur, m'ont conquis.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VAGUE

*Professeur d'Endocrinologie*

*Médecin des Hôpitaux*

qui, au cours d'un trop bref semestre passé dans son Service, a su nous faire bénéficier de son érudition exceptionnelle et de ses limpides explications.

Trouvez exprimée ici la marque d'une profonde et très respectueuse affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BERNARD

*Médecin des Hôpitaux*

Six mois dans votre Service ont décidé de mon orientation. Vous m'avez donné goût à la Pédiatrie. Votre dynamisme, votre clairvoyance, votre objectivité m'ont enthousiasmé.

Vous êtes le véritable artisan de cette thèse sur laquelle vous avez veillé avec beaucoup de sollicitude.
En gage de ma très grande admiration et de ma reconnaissance qui est sans limites.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. ORSINI

*Médecin des Hôpitaux*

Historien parfois, enseignant souvent, humain toujours.

Avec toute ma très sincère et très respectueuse sympathie pour un Maître dont le caractère force à l'attachement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur agrégé R. SIMONIN, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Professeur M. AUDIER, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Docteur E. GASCARD, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Professeur R. de VERNEJOUL, *Chirurgien des Hôpitaux ;*

Mons'eur le Professeur J. VAGUE, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Professeur Agrégé R. BERNARD, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monseiur le Professeur R. POINSO, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Docteur L. ISEMEIN, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Docteur M. GASTON, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Docteur J. COIGNET, *Médecin des Hôpitaux ;*

Monsieur le Professeur P. GIRAUD, *Médecin des Hôpitaux,*

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe ou l'interne.

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MOIROUX
*Professeur Honoraire de Clinique Chirurgicale*
*Chirurgien des Hôpitaux*

Mon premier Maître en chirurgie, dont la gentillesse et la douceur ont marqué mes premières années médicales.

Avec mon très affectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. SERRATRICE

*Médecin des Hôpitaux*

Vous m'avez consacré un temps fort précieux lors de ma préparation à l'Internat.

Votre intelligence, votre clarté d'exposition, votre esprit de synthèse me font mesurer tout ce que j'ai à apprendre.

Croyez bien que je garde pour vous une reconnaissance immense et que l'amitié dont vous m'honorez me flatte.

A CEUX QUI M'ONT PRÉPARÉ A L'EXTERNAT OU A L'INTERNAT :

Monsieur le Docteur M. GAZAIX, *Médecin des Hôpitaux de Nice ;*

Monsieur le Docteur M. CARCASSONNE,

Monsieur le Docteur R. BRICOT,

Monsieur le Docteur G. SALAMON,

Monsieur le Docteur J. BERGMAN

Monsieur le Docteur P. MARIQ,

Monsieur le Docteur M. LEGRÉ.

A qui je dois l'essentiel de ma formation médicale.

A MES AMIS, et en particulier :

A. SILVAN

A. MOLINIER

En souvenir des heures passées ensemble ; à celles à venir.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

AU PERSONNEL DES SERVICES DE PEDIATRIE.

# Avant-propos

*S'il est un domaine de la pathologie où les frontières demeurent encore fort mouvantes et où l'on doit se garder de porter une conclusion définitive, c'est bien celui qui a trait à la cancérologie notamment hématologique.*

*Ce qui était vrai hier, ne l'est plus aujourd'hui. Au fur et à mesure des découvertes biologiques et thérapeutiques, des maladies qui, de prime abord paraissaient fort éloignées, se voient intégrées dans des cadres communs. D'autres, au contraire, s'en détachent au gré des auteurs et des publications. Actuellement, cependant, un effort est fait pour regrouper ces observations, souvent inclassables, dans le chapitre particulièrement mouvant des réticuloses.*

*Il nous a donc paru intéressant de rassembler les publications récentes et nos propres observations en ce domaine. Leur étude attentive considérée sous l'angle évolutif, nous a ainsi amené à reconsidérer le pronostic redoutable attaché à la majorité d'entre elles et à émettre un doute sur la fatalité de leur évolution. D'où le terme de Réticuloses « dites malignes » que nous avons adopté pour marquer seulement le caractère capricieux de leur évolution.*

*La guérison spontanée ou provoquée est un phénomène banal pour certaines d'entre elles : granulome éosinophile. Elle est déjà considérée comme plus exceptionnelle dans la maladie de Hand Schuller Christian ; enfin dans les réticuloses histiocytaires aiguës, la malignité était considérée comme de règle.*

*Il n'existe pas, par ailleurs, de frontière précise entre ces trois types de réticulose et certains de nos malades ont été tour à tour considérés comme granulome éosinophilique, xanthomatose cranio-hypophysaire et réticulose maligne.*

*C'est dire l'incertitude du pronostic de ces métaplasies du tissu réticulo-endothélial de l'enfant à la frontière des tumeurs bénignes, des thésaurismoses et des néoplasies.*

# Plan général

AVANT-PROPOS.

GENERALITES :

- Nature du Système Réticulo-Endothélial.
- Place du Système Réticulo-Endothélial en Pathologie.

LE GRANULOME EOSINOPHILE :

- Historique.
- Conditions d'apparition.
- Symptomatologie.
- Radiologie.
- Biologie.
- Histologie.

LA MALADIE DE HAND SCHULLER CHRISTIAN :

- Historique.
- Conditions d'apparition.
- Symptomatologie.
- Biologie.
- Histologie.

MALADIE DE ABT-LETTERER-SIWE :

- Historique.
- Conditions d'apparition.
- Symptomatologie.
- Biologie.
- Histologie.

ETUDE NOSOLOGIQUE.

TRAITEMENT :

- Les moyens thérapeutiques.
- Les indications thérapeutiques.

EVOLUTION. — PRONOSTIC.

OBSERVATIONS.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

# Généralités

Avant d'aborder l'étude analytique des réticuloses de l'enfant, il nous a paru nécessaire de retracer à grands traits l'histophysiologie du système réticulo-endothélial et sa pathologie.

## 1. - NATURE DU SYSTEME RETICULO - ENDOTHELIAL

C'est Aschoff qui, en 1913, employa le premier le terme de système réticulo-endothélial pour désigner l'ensemble des cellules mésenchymateuses ayant des activités fixatrices « pexiques » déterminées.

Actuellement, l'accord ne s'est pas encore totalement fait sur les limites anatomiques et les fonctions qui peuvent être attribuées à ce système.

### 1° - Notions d'anatomie.

La première délimitation anatomique est celle d'Aschoff, pour qui l'activité granulopexique constitue le critère de la classification histologique.

D'après lui, seuls les éléments à activité granulopexique nette constituent le système réticulo-endothélial ; les éléments à granulopexie faible que sont les fibroblastes et les endothéliums des vaisseaux sanguins et lymphatiques n'en font point partie.

Pour Aschoff, se rangent dans le système réticulo-endothélial au sens strict du mot : les cellules du réticulum, de la pulpe splénique, des noyaux de la corticale et des cordons médullaires des ganglions lymphatiques et du tissu lymphatique en général, le réticulum endothélial des sinus des ganglions lymphatiques, des sinus sanguins de la rate, des capillaires hépatiques, des capillaires de la moelle osseuse, de la cortico surrénale, de l'hypophyse. D'une façon plus accessoire, appartiennent à ce système les histiocytes.

De nombreuses autres délimitations existent ; nous prendrons la dernière, celle de Bianchi en 1951, qui groupe :

— *Les histiocytes* situés dans le tissu conjonctif.
— *Les monocytes* du sang circulant qui peuvent entrer ou sortir de la lumière des petits vaisseaux.
— *L'endothélium* des capillaires des sinus, des veines, de la rate, des formations lymphatiques et de la moelle osseuse.
— *Les cellules réticulaires* de la rate, des organes lymphatiques et de la moelle osseuse.

— *Les cellules de Küppfer* accolées aux parois endothéliales des sinus hépatiques.
— *Les histiocytes adipeux.*
— *Les cellules adventicielles* des vaisseaux.

**2° - Notions de physiologie.**

Les différentes activités attribuées au système réticulo-endothélial sont les fonctions granulopexiques et phagocytaires, les fonctions liées au métabolisme intermédiaire de substances diverses, notamment des lipides ; enfin les fonctions biligéniques, hémolytiques et hématopoïétiques.

— *La fonction granulopexique* est la plus typique et la mieux étudiée.

— *La fonction macrophagique et phagocytaire* — pouvant être rapprochée de cette activité — serait plus spécialement exercée par les histiocytes, les monocytes et les macrophages.

— *Les fonctions liées au métabolisme intermédiaire* sont fondamentales. C'est la pathologie qui a permis de mieux comprendre cette activité, par exemple dans le cas qui nous intéresse, la lipoïdose a permis d'attirer l'attention sur le réticulo-endothélium de la rate, du foie, de la moelle et sur le métabolisme des phosphatides ou du cholestérol.

— En ce qui concerne *l'hématopoïèse,* le système réticulo-endothélial joue un grand rôle du point de vue potentiel, en ce sens que ses cellules sont considérées comme des histioblastes en puissance au sens où l'entend Ferrata, c'est-à-dire capable de reprendre lors de conditions pathologiques particulières (leucémie par exemple), l'activité hématopoïétique qu'elles possédaient au stade embryonnaire.

— Enfin, *la fonction érythrophagique* est la plus importante ; elle est dévolue à la rate.

— Actuellement, on complète ces données en faisant jouer au système réticulo-endothélial d'autres fonctions, par exemple une *fonction « diatonique »*, c'est-à-dire possibilité de changer par des phénomènes osmotiques la concentration moléculaire dans les milieux internes.
La rate serait l'organe central dans cette régulation (Barcroft).

— Quant à la part tenue par ce système dans la *génèse des anticorps,* elle n'est point encore parfaitement précisée ; nous ne ferons que la signaler.

## II. - PLACE DU SYSTEME RETICULO - ENDOTHELIAL EN PATHOLOGIE

Le système réticulo-endothélial étant mis en place tant anatomiquement que physiologiquement, il nous paraît intéressant de situer nos trois entités dans le cadre des maladies de ce système.

D'emblée, deux grandes séparations à faire : les réticulites et les réticuloses.

### 1° - Les réticulites.

Ce cadre ne nous intéresse ici que fort peu et nous ne ferons que citer rapidement les différentes maladies qui lui appartiennent. Nous pouvons les subdiviser en trois groupes :

- Les réticulites microbiennes dans lesquelles entrent la typhoïde, la mélitococcie, la tuberculose.
- Les réticulites parasitaires qui comprennent le kala-azar, le paludisme, les trypanozomiases.
- Les réticulites virales auxquelles sont attachées la rubéole, l'hépatite épidémique, la mononucléose infectieuse et une maladie exceptionnelle sur laquelle nous donnerons quelques précisions : la Réticulite diffuse infectieuse de Clément et Chaptal :
  - Elle atteindrait avec prédilection les nourrissons.
  - Cliniquement, elle prend l'aspect du kala-azar avec hépato-spléno-adénomégalie, fièvre.
  - Evolution vers la guérison spontanée en plusieurs mois.
  - Biologiquement : anémie, leucopénie et neutropénie, parfois l'inverse, mais toujours lymphocytose importante et jamais de Leischmania.
  - Anatomiquement, réaction réticulaire intense du foie, de la rate, des ganglions.

### 2° - Les réticuloses.

Nous les diviserons en deux sous-groupes ; *réticuloses localisées* et *réticuloses diffuses.*

A) RETICULOSES LOCALISEES.

Nous distinguerons des :

- Réticuloses malignes : le *Réticulo-Sarcome.*

C'est une néoplasie, c'est-à-dire une prolifération atypique, irréversible, mais non systématisée du système réticulo-endothélial. Toutes les régions de ce système peuvent être touchées.

L'atteinte de la moelle constitue une affection individualisée sous le nom de *Sarcome d'Ewing.*

Cliniquement : le réticulo-sarcome se présente avec une allure infectieuse se propageant très rapidement.

Anatomiquement : Cellules monomorphes d'allure syncytiale avec mitoses nombreuses. La capsule et les tissus environnants sont infiltrés.

Un point à préciser : la différenciation bien fragile dans certains cas limites des réticulo-sarcomatoses.

• Réticuloses de surcharge : *Maladie de Gaucher,* qui reste longtemps localisée à la rate.

La forme du nouveau né est celle qui prête le plus à confusion se présentant avec hépato-splénomégalie, adénomégalie, fièvre et signes osseux.

L'histologie viendra affirmer le diagnostic en montrant les cellules de Gaucher riches en cérasine.

De plus, l'évolution vers la guérison par splénectomie donne à cette maladie sa parfaite autonomie.

• Réticuloses nodulaires :

Dans ce groupe, entrerait, classiquement, le *Granulome Eosinophile,* mais la clinique et l'anatomo-pathologie nous autorisent à l'extraire de ce cadre et à l'intégrer au groupe des réticuloses dites malignes.

B) RETICULOSES DIFFUSES.

• Réticuloses malignes.

Sont rangées dans ce groupe, d'abord :

— *La Réticulose Histiocytaire Aiguë Maligne* ou *Maladie de Letterer Siwe.* Là encore, ce que nous avons dit pour le granulome éosinophile reste valable.

— *La Lymphogranulomatose de Hodgkin,* que nous mentionnons ici, bien qu'elle soit exceptionnelle chez le nourrisson. Insistons sur la forme hépato-splénomégalique avec granulopénie qui est fort difficile à différencier de la maladie de Letterer Siwe.
Anatomiquement : La maladie de Hodgkin est une réticulo-histiocytose maligne avec présence d'une stroma réaction qui limite la prolifération des éléments réticulo-histiocytaires et surtout présence d'un bariologe cellulaire et de cellules de Sternberg.

— Enfin, l'*Angioréticulose de Favre :* C'est une réticulose angioblastique avec néoformations vasculaires.
Cliniquement, elle atteint le nourrisson de 1 à 2 mois et se caractérise par la présence de néoformations capillaires de la face à extension rapide, provoquant des ulcérations et des hémorragies. En plus, lésions polyviscérales hépatiques (hépatite nodulaire) et pulmonaires (endartérite pulmonaire). La mort étant rapide par hémorragie ou cachexie.
Histologiquement : Fibrose intense, surtout périvasculaire.

• Réticuloses de surcharge.

Deux affections appartiennent à ce groupe :

— *La Maladie de Hand Schuller Christian.* Nous n'y reviendrons pas.

— *La Maladie de Niemann Pick* ou *Dyslipoïdose à phospholipides.*

Ces deux affections sont assez semblables :

— Hépato-spléno-adénomégalie.

— Accidents pulmonaires fréquents.

Mais certains points les séparent : La maladie de Niemann Pick est une maladie familiale et raciale (Israélites).

Il existe une pigmentation gris brunâtre et des troubles psychiques graves : apathie, retard intellectuel.

Biologiquement : Hypercholestérolémie.

Anatomiquement : Existence de cellules géantes à noyaux volumineux et bourgeonnants, à protoplasme spumeux bourré de lécithines ou cellules de Pick, par opposition aux cellules spumeuses contenant du cholestérol rencontrées dans la maladie de Hand Schuller Christian.

• Réticuloses nodulaires, que caractérise la *Maladie de Besnier Bœck Schaumann :*

Rare chez le nourrisson où elle revêt alors une allure le plus souvent fébrile avec atteinte cutanée à type de sarcoïdose infiltrante ou à petits ou gros nodules.

Exceptionnellement, s'associent alors les atteintes osseuses : lésions des phalanges, des métacarpiens et des métartasiens qui, radiologiquement, se présentent sous un aspect de bulles ou de grilles, sans réactions périostées.

Les poumons, surtout chez les sujets plus âgés, participent au processus pathologique ; en même temps on rencontre une uvéite, une parotidite, parfois même un diabète insipide achevant d'individualiser cette maladie dont l'évolution est capricieuse vers la guérison.

Chez le nourrisson, s'il y a des lésions cérébrales, l'évolution peut être mortelle.

Anatomiquement : Infiltration de cellules épithéliales bien limitées avec couronne de lymphocytes.

Ainsi, à la lecture de notre classification basée sur des données essentiellement histologiques, il ne semble pas qu'il y ait de relations entre les différents groupes de réticuloses. En réalité, les frontières ne sont pas aussi strictes et tous les intermédiaires entre les formes localisées et les formes diffuses peuvent se voir ; par exemple, le réticulo-sarcome peut se transformer en réticulo-

sarcomatose, la Maladie de Gaucher peut atteindre plusieurs os et ganglions. Enfin, de nombreuses observations cliniques et anatomo-pathologiques permettent de voir une progression continue depuis le granulome éosinophile jusqu'à la maladie de Letterer Siwe, en situant entre les deux la Maladie de Hand Schuller Christian. C'est du moins la position adoptée par de nombreux auteurs et défendue en particulier par Wallgreen et Mallory. Mais elle n'est pas vraiment admise et Salazar de Sousa, Creyssel et Jeune, par exemple, distinguent formellement ces trois affections, tant anatomiquement que cliniquement.

Nous reparlerons de cette discussion nosologique dans un chapitre ultérieur.

# Le Granulome éosinophile

Le plus bénin classiquement par rapport à la *Maladie de Hand Schuller Christian* ou de *Letterer Siwe,* le granulome éosinophile peut évoluer spontanément vers la guérison, ou au contraire, dans certains cas, s'aggraver et se transformer en réticulose diffuse voire avec surcharge.

C'est une affection relativement rare, caractérisée par une hyperplasie histiocytaire et éosinophilique localisée, entraînant des lacunes osseuses qui peuvent faire porter à qui l'ignore un pronostic alarmant que l'avenir souvent démentira.

## HISTORIQUE

Simultanément en 1940, Jaffé et Lichtenstein, puis Otani et Ehrlich décrivent une altération osseuse bénigne souvent isolée, apparaissant chez des adultes jeunes, et caractérisée par sa nature granulomateuse avec hyperplasie réticulo-histiocytaire et infiltration polynucléaires éosinophiles. Ils lui donnent les premiers le nom de Granulome éosinophile, les seconds celui de « granulome solitaire des os ». Déjà, en 1929, Finzi avait parlé de « myélome éosinophile », tandis qu'en 1930 Mignon décrivait « l'ostéomyélite à éosinophiles ». Depuis 1940, les observations se multiplient ; en 1941, Farber établit les relations existant entre cette nouvelle maladie et la maladie de Hand Schuller Christian, d'une part, et la réticulose maligne aiguë du nourrisson ou maladie de Letterer Siwe, d'autre part. En 1946, Ray relevait 40 cas environ de publiés. En 2 ans ce chiffre est doublé, et depuis, les observations publiées ont nettement progressé.

## CONDITIONS D'APPARITION

### 1° - Age :

La granulome éosinophile frappe le plus souvent le sujet jeune ayant moins de 18 ans, mais le nourrisson et l'adulte ne sont pas épargnés totalement.

### 2° - Sexe :

Le sexe masculin serait classiquement plus souvent atteint, mais Leclerc et Cabanne signalent l'inverse.

**3° - Etiologie :**

Le rôle du *traumatisme* a été souvent invoqué, sans que l'on ait jamais vraiment pu l'affirmer. Il est cependant nécessaire de le signaler car, est-ce le fait de coïncidences, il est des cas où le point d'élection d'un traumatisme a été le siège d'un granulome éosinophile. Sur ce point donc tous les auteurs sont d'accord sans pouvoir en tirer une explication valable.

Si le traumatisme semble jouer un rôle déclenchant dans la genèse de cette affection, l'*origine infectieuse* soutenue par certains auteurs attire beaucoup plus de controverses. Leclerc et Cabanne citent par exemple le cas d'un malade qui, un an après une plaie infectée de la région pré-rotulienne pour laquelle il a continuellement souffert, a présenté un granulome de la rotule. Creyssel et Jeune évoquent eux aussi cette origine sans avoir jamais pu isoler le germe. Les hémocultures demeurent obstinément négatives, pourtant les antibiotiques amènent parfois des rétrocessions. Le problème reste posé, il est loin d'être résolu.

N'a-t-on pas parlé d'une origine *virale* comme Jaffé et Lichtenstein. Ici encore nous restons dans le domaine de l'hypothèse.

Enfin, Henschen a cité le mot de *diathèse éosinophilique* familiale avec tout ce que cela comporte d'imprécis...

Quel bilan positif peut-on tirer de là ? Avouons-le franchement, c'est un bilan négatif. Beaucoup d'hypothèses invoquées mais bien peu d'élues. L'avenir nous dira peut-être la part de vérité qui existe dans tout ce que nous venons d'évoquer.

## SYMPTOMATOLOGIE

Bien que, comme a pu le dire Fèvre, les deux piliers du diagnostic sont l'examen radiologique et l'anatomie pathologique, il existe tout de même une symptomatologie clinique qui doit attirer l'attention.

Mais avant toute description, il convient de dire que, si le granulome éosinophile porte aussi le nom de granulome solitaire des os, cela peut prêter à confusion et amener à une erreur de diagnostic. Certes, la localisation unique, à un os long plat ou court est la plus fréquente, mais ce serait mésestimer les formes localisées à plusieurs os et surtout les formes associées à des atteintes viscérales qui, parfois, sont dominantes. Le diagnostic en devient plus difficile, c'est pour cela que nous tenons à le mettre en exergue dans ce chapitre.

**1° - Signes fonctionnels :**

La Douleur : Elle reste l'un des signes d'appel le plus évocateur, parfois le seul signe fonctionnel. C'est dire la pauvreté de

la clinique et l'importance de sa description. Cette douleur est très variable, parfois assez violente surtout lorsque la tumeur n'est pas encore visible, souvent sourde à prédominance nocturne, parfois décelable uniquement lorsqu'on la déclenche à la pression, enfin quelquefois absente.

Knighton et De Witt Fox insistent sur la Céphalée. Pour eux, c'est un symptôme souvent dominant surtout si les vaisseaux du crâne ou de la dure mère sont atteints.

**2° - Signes généraux :**

Si la douleur reste la plupart du temps le seul signe fonctionnel, les signes généraux ne seront presque toujours d'aucun secours. Ce n'est en effet pas la possibilité d'un état sub-fébrile ou une asthénie, un amaigrissement même qui feront porter le diagnostic.

Signalons la rareté des fractures pathologiques qui apparaissent plus comme une complication que comme un signe révélateur.

**3° - Signes physiques :**

La Tumeur : Cette tumeur est plus ou moins évidente suivant que l'os intéressé est plus ou moins superficiel. La peau recouvrant la tuméfaction est normale, parfois un peu rouge. A la palpation, on a la sensation d'une consistance élastique, rénittente.

*Sur le crâne* la tuméfaction est molle, généralement sensible au toucher comme c'est le cas de notre malade, Jacques P... Cette localisation cranienne est une des plus fréquentes ; elle peut s'accompagner dans certains cas de signes neurologiques allant de simples paresthésies aux tremblements des extrémités. Hamilton a pu constater des paralysies segmentaires surtout lorsque le temporal est atteint. De la diplopie, des vertiges ne sont pas rares et même des observations avec diabète insipide ont pu être rapportées posant des problèmes de relations avec la Maladie de Hand Schuller Christian, et surtout, aggravant le pronostic.

*Le maxillaire* peut être atteint, s'accompagnant d'ébranlement et de chute des dents.

Ainsi voilà que s'ébauche le début d'une description pluriosseuse que nous avons signalée au début. Le crâne est certes atteint le plus souvent ; nous avons vu le maxillaire, mais les *côtes,* l'*humérus,* le *fémur,* l'*omoplate* et l'*os iliaque* (cas de nos 2 malades), le *tibia,* la *clavicule* ne sont pas toujours épargnés et même Hadders a pu signaler des localisations aux *métacarpiens* et aux *phalanges.*

Quant à l'*atteinte vertébrale,* elle ne devient un facteur de gravité que lorsqu'elle atteint le rachis cervical : le bulbe est, en effet, proche et de plus il y a des possibilités de luxation.

Cependant, dans l'ensemble, les os plats plus riches en moelle hématopoïetique sont plus touchés que les os longs.

Les atteintes viscérales : Nous insisterons beaucoup sur leur gravité, car c'est d'elles, essentiellement, avec les atteintes pluri-osseuses que dépend le pronostic, et notamment de l'*atteinte pulmonaire,* comme le disent Lefebvre et Chaumont. Le poumon atteint, prend alors un aspect réticulé formant un réseau très dense et très opaque sur les clichés.

Le *foie* (Quintana et Peralta), la *rate,* le *diaphragme* (Ackerman) peuvent être touchés.

Curtis et Cawlez, Gilbert et Volater ont rapporté des *atteintes tégumentaires* sous forme soit d'éruptions rouges papuleuses confluentes au niveau des fesses, des régions génitales, de la plante des pieds, des aisselles, soit d'un exanthème blanc grisâtre.

*Ainsi, comme le disent Layani et Ascheknasy, le « granulome éosinophile des os peut s'enrichir d'une symptomatologie très diverse et constituer une affection à localisations multiples : une sorte de maladie générale ».*

## RADIOLOGIE

Un caractère constant et fondamental est l'Aspect ostéolytique de la lésion : ostéolyse totale bien cernée avec autour une réaction dense de l'os aboutissant à un processus double de destruction et d'ossification. C'est là un aspect ayant une valeur démonstrative mais qui est loin d'être constant. Il convient donc de détailler quelques points particuliers.

— *Au niveau des os plats,* dans le crâne en particulier : au début on a l'aspect d'une réfaction osseuse grillagée, avec rapidement, constitution d'une petite lacune taillée à l'emporte-pièces. Les contours sont finement irréguliers, en ligne brisée, ce qui peut être considéré comme très particulier au granulome (Layani). Le processus d'érosion qui va détruire les tables internes et externes évolue de façon centrifuge, donc du diploë vers les tables.

— *Au niveau des os courts,* notamment des vertèbres, on a l'aspect en vertébra plana dû à un aplatissement du corps en galette, les disques restant intacts. Pouyanni en France et Compere en Amérique ont insisté sur l'étiologie fréquemment granulomateuse de cet aspect.

— *Dans les os longs,* Tavernier puis Fèvre ont décrit un stade précoce où la lésion débute au niveau du canal médullaire de la diaphyse donnant un aspect nodulaire. La corticale lésée par le granulome est détruite, mais réagit en s'hypertrophiant et se

condensant. A un stade plus avancé, on constate une ostéolyse complète de la diaphyse sur une certaine zone avec néoformation corticale circonscrivant la lésion. Enfin à un stade plus tardif, on obtient l'image en dentelle avec trous multiples à l'emporte-pièces. Fèvre distinguant le granulome du kyste dit que le granulome creuse au centre l'os et l'épaissit à la périphérie donnant un aspect fusiforme enflé des os alors que le kyste souffle l'os et le distend.

*En résumé, le granulome détruit, le kyste s'étend. Et pour conclure, on peut dire avec Tavernier que « l'on ne peut pas ne pas être frappé par la diversité des aspects radiologiques tels que l'on peut se demander s'il s'agit bien de la même lésion ».*

## BIOLOGIE

La numération-formule montre parfois une éosinophilie sanguine ; mais on sait le peu de valeur que cela a chez l'enfant.

La ponction médullaire peut montrer l'existence de myélocytes éosinophiles et de polynucléaires éosinophiles jeunes, ce qui, pour Jaffé, serait en faveur du granulome éosinophile.

Par ailleurs, aucune modification chimique, notamment le *cholestérol* est normal, de même que le taux des *protéines*. La *vitesse de sédimentation,* enfin, n'est pas accélérée.

## HISTOLOGIE

Il est évident que devant les nombreuses réserves faites lorsque nous parlions du diagnostic clinique et biologique ou même radiologique, seule la biopsie et par là l'examen microscopique, vont pouvoir apporter un argument concluant pour affirmer la maladie.

Ouvrons une parenthèse pour dire que la simple ponction de la tumeur, avec frottis du micro fragment aspiré à la seringue, peut donner des renseignements suffisants, mais cependant ce sont surtout les empreintes sur lames de fragments prélevés chirurgicalement qui sont les plus intéressantes à étudier, permettant après la coloration cytologique élective au May-Grünwald-Giemsa, l'étude des divers types cellulaires du granulome.

### 1° - Macroscopiquement :

Le tissu granulomateux est grumeleux, couleur chamois, souvent très vascularisé, faisant alterner les zones hémorragiques et les zones de nécrose.

**2° - Microscopiquement :**

L'étude cytologique permet de mettre en évidence :

— *Des granulocytes éosinophiles* en nombre élevé, au stade de début surtout, et qui va aller diminuant avec l'âge de la lésion. Si la plupart sont des polynucléaires, on trouve aussi des myélocytes.

— *Des polynucléaires neutrophiles* peu nombreux.

— *Des cellules réticulaires :* Ce sont de grandes cellules mononuclées à noyau central rond ou ovale, dépourvu de nucléoles visibles, contenant une chromatine peu serrée et dont le cytoplasme est souvent parsemé de nombreuses granulations azurophiles et d'inclusions graisseuses représentées par des vacuoles, témoins posthumes de ces inclusions qui ont été dissoutes lors de la fixation des empreintes à l'alcool méthylique.

— *Des cellules spumeuses* qui sont des histiocytes volumineux contenant des graisses neutres (Hadders) et non du cholestérol.

— *Des cellules plasmocytoïdes* qui se rapprochent assez des ostéoblastes.

— *Des cellules géantes multinuclées* avec de nombreux noyaux en général centraux parfois marginaux, telles les cellules de Touton - Chambard. Ces cellules peuvent être identifiées à des ostéoclastes comme le pensent Layani et Aschkenasy, ce qui n'est d'ailleurs pas l'avis de Jaffé et Lichtenstein.

*Donc dans l'ensemble la cytologie du granulome éosinophile se résume en une hyperplasie histiocytaire avec réaction aussi bien éosinophilique qu'ostéoclastique ; les histiocytes et les éosinophiles subissant secondairement une dégénérescence graisseuse.*

Il est admis que toutes les variations histologiques du granulome éosinophile pouvaient se présenter sous des aspects successifs. En effet, Tannhauser, Faber, Mallory, Teilen et Christensen ont décrit :

— *Une phase proliférative de début,* histiocytaire et éosinophilique.

— *Une phase secondaire granulomateuse,* avec néo-formation de capillaires, chute des éosinophiles et début de phagocytose lipoïde.

— *Une phase xanthomateuse* avec nombreuses cellules spumeuses.

— Enfin, une *phase de guérison* avec fibrose cicatricielle.

En réalité, il ne semble pas que l'on puisse faire entrer dans un cadre aussi strict le déroulement du processus et comme le disent Leclerc et Cabanne : « il est normal de supposer que le granulome se présente au même moment sous des modalités dissemblables en des points différents d'une même localisation et que, dans un même foyer osseux, il est simultanément, ici histiocytaire, là éosinophilique et ailleurs xanthélasmeux ou plasmocytaire. C'est donc très probablement sous le signe de polymorphisme dans le temps et dans l'espace que le granulome éosinophile évolue ».

# La maladie de Hand Schuller Christian

Deuxième dans cette étude des réticuloses dites malignes de l'enfant, la *Maladie de Hand Schuller Christian* occupe une place privilégiée, tant par sa position comme forme de passage entre le granulome éosinophile et la Maladie de Letterer Siwe, que par les travaux nombreux qui lui ont été consacrés.

Il s'agit d'une « hyperplasie du système réticulo-histiocytaire à tendance pseudo-tumorale évoluant vers un état de réticulose d'accumulation et de fibrose », disent J. Chaptal et P. Cazal.

C'est, dirait Lichtenstein, une histiocytose chronique diffuse.

## HISTORIQUE

Le nom de cette maladie est à lui seul un historique.

Hand, en 1893, rapporte le premier cas, le plaçant dans les affections de nature probablement tuberculeuse. Kay entre temps, puis Schuller en 1915 et Christian en 1920 décrivent la triade classique : lacunes craniennes, exophtalmie et diabète insipide. Ils émirent l'hypothèse d'une maladie d'origine endocrinienne : dispituitarisme.

Cliniquement, les descriptions suivantes ont ajouté bien peu de choses, mais les lésions restent mal connues. Parmi les travaux, citons ceux de Rowland qui, en 1928, établit que les manifestations cliniques de la maladie sont dues à l'envahissement des os du crâne par un tissu de granulation parsemé de cellules spumeuses. De plus, on abandonne alors la notion pathogénique enseignée par Schuller et sous l'influence de Rowland, on établit des rapports entre la Maladie de Hand Schuller Christian et d'autres lipoïdoses telles que la Maladie de Gaucher et celle de Niemann Pick. Rowland utilise ainsi le terme de dégénérescence xanthomateuse du squelette.

En 1930, Vampre montre l'efficacité de la radiothérapie. A ce moment, Moreau compte 34 observations de publiées.

Les Français ne publient qu'en 1932 les premiers cas avec Lesne, Clément, Guillain, Lièvre et Boquiem.

Depuis cette époque, de nombreuses publications ont été rapportées.

## CONDITIONS D'APPARITION

**1° - Age.**

La maladie se rencontre surtout dans la seconde enfance (2 à 5 ans) mais, en fait, tous les âges peuvent se voir. Ainsi Avery, Afee et Guild, dans une statistique portant sur 29 cas de Maladie de Hand Schuller Christian trouvent 5 cas dans la première enfance, 5 cas dans la deuxième, les autres malades étant des adolescents ou des adultes. Quoi qu'il en soit, plus l'enfant serait jeune, plus le pronostic est à redouter ; cela n'est pas une règle générale, et le processus peut rester tout de même relativement bénin.

**2° - Sexe.**

La prédilection pour le sexe masculin est très nette : Moreau trouve 24 garçons pour 8 filles. Léger, 23 garçons pour 13 filles, nos deux observations concernent seulement des garçons.

**3° - Antécédents familiaux.**

Bien que classiquement la Maladie de Hand Schuller Christian ne serait pas familiale, on ne peut tout de même pas rejeter formellement cette étiologie. Fontan, Verger et Léger ont publié le cas d'une réticulose congénitale chez un prématuré de 7 mois qui a évolué en 6 jours vers la mort. Cette forme est exceptionnelle mais empêche de dire ce que l'on trouve encore dans certains travaux, que la Maladie de Hand Schuller Christian n'est ni héréditaire ni familiale.

## SYMPTOMATOLOGIE

**1° - Signes d'appel :**

Ils sont variables et peuvent orienter le diagnostic.

Des *douleurs* vives ou peu intenses, survenant à la marche ou au cours des mouvements attireront certes l'attention.

Une *fracture pathologique* sera un signe d'appel de plus grande valeur, telle l'observation de Fontana et Gery publiant le cas d'un enfant qui, à 7, 11 et 13 ans, eut 3 fractures du même fémur.

Mais ces signes n'ont pas de valeur spécifique et seule la Tétrade majeure pourra faire porter le diagnostic.

Cette Tétrade comporte :

— Lacunes osseuses, notamment au niveau du crâne.
— Exophtalmie.
— Diabète insipide.
— Retard de croissance.

A côté de cela existent d'autres signes que nous qualifions de mineurs parce qu'ils peuvent être présents ou non.

L'ensemble contribue à donner l'aspect typique d'un enfant de petite taille, maigre, au crâne défoncé ayant une protusion des globes oculaires.

**2° - Tétrade majeure :**

*a*) Les lésions osseuses.

— *Le crâne :* Il représente le siège quasiment constant et électif où vont se développer les lacunes osseuses. Nos deux enfants avait l'un « plusieurs pertes de substances à formes arrondies ou ovalaires à bords nets », l'autre une lésion de la région pariéto-occipitale qui s'est étendue.

Ainsi on va trouver essentiellement des pertes de substances : le squelette a involué. A la palpation, perception de nodules de tissu mou. Les lésions peuvent être de nombre et de taille très variables, jusqu'à 10 cm. parfois de diamètre. Elles se constituent progressivement touchant les différentes tables, l'externe cependant d'une façon plus étendue que l'interne. Le cerveau lui-même pourrait être atteint par propagation.

Hormis les cas où on les recherche de façon systématique, c'est la radiologie qui va permettre de les déceler.

Elles réalisent des images à contour net, irrégulier, en carte de géographie, ce qui constituerait un aspect pathognomonique de la maladie.

Ces lésions peuvent soit régresser en quelques semaines, soit persister pendant de nombreuses années. Il convient de noter qu'exceptionnellement (2 cas sur 29 dans les observations de Avery et coll.), on peut avoir de larges destructions de l'occiput pouvant provenir d'une invagination de la base du crâne par la colonne cervicale supérieure.

— Signalons enfin l'absence de syndrome neurologique secondaire.

— *Localisations osseuses extra-craniennes :* Parfois les premières en date, elles sont de même nature que les lésions craniennes.

*Le maxillaire* est le siège très fréquent de développement de ces lésions, surtout le maxillaire inférieur, notamment dans la portion supportant les dents au voisinage de leurs racines. On voit des aires de destruction uniques ou multiples entourant les dents. Cliniquement cela peut se traduire par la disparition de toute fixation solide des dents avec comme conséquence la chute d'un grand nombre d'entre elles, et radiologiquement un aspect de dent « nageant dans le vide », comme le dit Thomas. Là encore

nos 2 malades répondaient à cette description, étant porteurs tous deux d'une atteinte gingivale avec expulsion dentaire.

Enfin, on peut voir apparaître des lacunes dans d'autres os, en particulier les *os longs :* fémur, humérus, radius, cubitus, tibia, mais aussi la *clavicule* et les *vertèbres* et même le *bassin* comme ce fut le cas du jeune Pierre C... qui, dès l'âge de 2 ans, eut une douleur à la hanche gauche avec image radiologique ayant fait évoquer le diagnostic d'ostéosarcome ; évolution avec destruction du cotyle et de presque toute l'aile iliaque.

Les lésions débutent dans la médullaire avec des limites bien définies : parfois petites et multiples, ou bien, peu nombreuses, mais très envahissantes. Elles vont progresser, atteignant la corticale sous-jacente pouvant entraîner une fracture pathologique. Dans les os longs, les bouts diaphysaires et épiphysaires sont le plus souvent atteints.

Au niveau du bassin, trois sièges électifs :

— l'iléon juste au-dessous de l'acétabulum,
— la région adjacente à l'articulation sacro-iliaque,
— enfin, sur la branche ischiopubienne.

A la longue, les lésions aussi étendues soient-elles disparaissent complètement, ne laissant à la radio aucune image décelable.

*b*) Diabète insipide :

Il n'est pas constant, mais se retrouve dans 50 % des cas environ (présent chez nos deux malades). C'est un signe qui, lorsqu'il existe, est précoce, attirant facilement l'attention sur lui. Il sera donc d'un grand intérêt diagnostic.

Son début d'apparition peut être très rapide, mais en général il est insidieux, marqué par un besoin sans cesse croissant de boire et uriner. Ces enfants deviennent obsédés par ce besoin de boire, jour et nuit. Tous les liquides qu'ils peuvent se procurer sont absorbés. Lumtosa ne raconte-t-il pas l'histoire d'un enfant qui réclamait constamment à boire, et qui, si on ne le lui donnait pas immédiatement, prenait le premier récipient venu, urinait dedans et buvait l'urine. Ainsi ce besoin impérieux fait que, en moyenne, ces malades absorbent chaque jour entre 5 et 10 litres, ce qui est tout de même considérable si l'on veut se rappeler qu'il s'agit d'un enfant.

Parallèlement, on assiste à une polyurie qui oscille entre 3 à 6 litres, mais qui peut atteindre 24 litres comme dans une observation de Barco.

Les urines sont limpides, pâles, de très faible densité, de composition normale, ne contenant ni sucre, ni albumine, à quelques exceptions près.

Ce diabète insipide serait dû, pour Avery, Afee et Guild, à une involution de la post-hypophyse ou de l'hypothalamus, mais

cela n'est pas toujours vrai et Tannhauser distingue trois variétés de lésions :

— soit une compression de la tige pituitaire dûe aux nodules xanthomateux siégeant dans la dure mère ;

— soit une compression de la région sous-thalamique — l'hypophyse restant intacte — par ces mêmes nodules ;

— soit enfin une infiltration, par le tissu xanthomateux, de la substance cérébrale.

Quoi qu'il en soit, comme nous le verrons, la polyurie est très sensible à la post-hypophyse.

*c*) L'Exophtalmie :

Relativement moins fréquente que les deux autres symptômes (une fois sur deux dans nos cas), l'exophtalmie peut être unilatérale ou bilatérale, parfois elle présente une certaine asymétrie (prédominance à gauche chez le jeune Jacques P...). Ce degré d'exophtalmie est fort variable, pouvant cependant devenir très important. Vampre a vu une véritable luxation des yeux chez un enfant, apparaissant après une crise de larmes.

Cette exophtalmie n'est pas pulsatile et ne s'accompagne d aucune anomalie de la musculature intrinsèque et extrinsèque. Pas de lésion non plus visible au *fond d'œil,* sauf s'il y a une hypertension intracranienne associée.

Les lésions siègent surtout sur la portion latéro-supérieure de l'orbite. Lorsqu'il y a régression, apparaît une sclérose importante du frontal qui, associée à une asymétrie de l'orbite, persiste pendant des années, simulant l'aspect d'une dysplasie fibreuse du squelette. La grande aile et la petite aile du sphénoïde participent parfois au processus d'érosion.

Cette protusion oculaire est due, ici encore, à l'envahissement de la paroi osseuse de l'orbite par du tissu granulomateux.

La triade classique s'arrêtait là. En réalité, nous avons vu qu'actuellement cette triade est devenue une tétrade et que le retard de croissance fait partie des signes majeurs de cette maladie.

*d*) Les troubles de croissance :

Ces troubles de croissance sont en rapport avec un dysfonctionnement diencéphalo-hypophysaire. La plupart du temps, ils apparaissent dès le début de la maladie. La petitesse de la taille n'est visible que quelques années plus tard, en comparant l'enfant à un enfant normal de son âge. Les proportions respectives des différents segments du corps correspondent sensiblement à la taille.

Si l'évolution se prolonge, on peut assister à un retard pubertaire, aboutissant dans les cas extrêmes à un infantilisme hypo-

physaire typique : avec nanisme, retard de l'ossification, et absence de développement des organes génitaux.

Les acquisitions intellectuelles deviennent difficiles.

Il convient de signaler la possibilité de coexistence de l'infantilisme avec un syndrome adiposo-génital allant de la simple adiposité abdomino-pelvienne à la véritable obésité tronculaire et rhizomélique. La poitrine, l'abdomen sont saillants, les hanches et les fesses volumineuses, tandis que les extrémités ne sont pas atteintes.

**3° - Signes mineurs :**

Ils sont appelés ainsi parce que moins importants, et surtout très inconstants, donc ne pouvant servir à eux seuls à faire porter le diagnostic. Un certain nombre ne sont que la conséquence des signes majeurs que nous venons d'étudier et c'est par eux que nous commencerons.

*a*) L'otite :

Elle représente une lésion relativement fréquente, du fait de l'atteinte de la mastoïde ou de la portion pétreuse du temporal. L'otite peut être souvent unilatérale, parfois bilatérale. Elle peut s'accompagner de troubles de l'ouïe. A la radio, présence presque toujours des cellules mastoïdiennes qui revêtent un aspect flou nuageux au début qui, à la longue, va laisser place à de vastes lacunes destructrices.

*b*) Signes d'hypertension intracranienne :

Ils sont décrits, mais ils sont rares :

— soit hypertension manifestée par une céphalée rebelle évoluant par accès, parfois accompagnée de vomissements répétés ;

— soit, enfin, découverte par suite d'une augmentation très nette du périmètre cranien donnant l'aspect d'une pseudo-hydrocéphalie, en rapport dit-on, avec une tumeur intracranienne de nature xanthomateuse, jointe à la diminution de résistance de la voûte du crâne (avec alors absence de signe d'hypertension intracranienne).

Certains auteurs ont pu signaler des paraplégies liées à la compression des nerfs ou des racines par une tumeur xanthomateuse. Ainsi Marinesco a-t-il pu décrire une paralysie des 9e, 10e, 11e et 12e paires par une tumeur xanthomateuse englobant les nerfs dans la fossette latérale du bulbe. Cependant, ce sont là des atteintes exceptionnelles.

Par contre, les lésions pulmonaires et cutanées sont relativement plus fréquentes, comme nous l'allons voir.

*c*) Lésions pulmonaires :

Elles n'ont rien, à proprement parler, de symptomatique, mais apparaissent dans les formes les plus sévères de la maladie. C'est donc un signe de gravité qui, pour Avéry, n'est jamais cause de la mort des malades.

Les lésions sont symétriques, se localisant dans la plupart des cas à la région hilaire d'où elles vont diffuser. Les aspects radiologiques sont variables : soit aspect de broncho-pneumonie ou bien image de miliaire avec nodules très petits, souvent plus petits que ceux rencontrés dans la miliaire tuberculeuse. Exceptionnellement, image bulleuse décrite par J. Marie.

D'une façon générale, ces lésions régressent complètement en un temps plus ou moins long (10 ans dans un des cas rapporté par Avery), mais il arrive que l'on constate un aspect de fibrose interstitielle extensive qui survienne secondairement dans la guérison de la maladie.

*d*) Lésions cutanées :

Elles sont assez mal connues, pouvant prendre des aspects variés : papules, éruption pustulo-hémorragique, parfois même purpura vrai.

Les lésions sont à type d'atrophie épithéliale et d'hyperkératose avec, histologiquement, la possibilité de rencontrer des cellules spumeuses et des cellules géantes macrophages. Le nodule isolé est rare.

*e*) Localisations au foie, a la rate, aux ganglions :

Elles sont rares, s'accompagnant certaines fois d'anémie. Le foie, la rate sont hypertrophiés, les ganglions augmentés de volume surtout à la phase terminale de la maladie, représentant en quelque sorte une xanthomatose généralisée du système réticulo-endothélial.

*f*) La thyroïde :

Son atteinte est exceptionnelle. Lorsque la thyroïde est touchée, elle est discrètement augmentée de volume ; à la biopsie, on constate des lésions typiques de la Maladie de Hand Schuller Christian.

## BIOLOGIE

### 1° - Examen hématologique :

— La *numération formule* n'amène aucun renseignement ayant une valeur spécifique. L'anémie que nous retrouvons chez un de nos malades se rencontre surtout, mais d'une façon non cons-

tante, à une période avancée de la maladie ; la précocité d'apparition serait en soi un signe de gravité .

Quant à la formule blanche, elle est le plus souvent normale, avec parfois une légère polynucléose.

— *Le taux de cholestérol* est beaucoup plus intéressant à étudier. Classiquement, il serait augmenté et nous avons trouvé chez nos deux malades des taux toujours au-dessus de la normale : si chez le jeune Pierre C... il atteignait 2 g. 10, pour Jacques P... il était à 3 g. Cependant, cette donnée classique n'est pas toujours vérifiée. Ainsi, dans l'étude des auteurs américains portant sur 29 cas (Avéry), 26 avaient un taux normal dans le sang. Certains auteurs ont pu trouver même un taux abaissé, c'est dire la fragilité de ce signe et sa valeur relative.

— *Hyperlipémie provoquée,* pas de perturbation franche... mais on sait la répugnance qu'ont les malades à ingérer la dose de lipides (5 g. de cholestérol dans 50 ou 100 g. d'huile d'olives) qu'on leur propose.

— *La glycémie* a pu présenter, chez quelques auteurs, une légère augmentation à jeun. Rien de précis.

— *Les hémocultures* sont toujours négatives.

— *Le Bordet Wasserman* aussi.

**2° - Examen d'urines :**

Faible densité urinaire. Urine de composition normale ; exceptionnellement, présence dans le culot de corpuscules biréfringents.

## HISTOLOGIE

**1° - Macroscopiquement :**

A l'autopsie, découverte de lésions granuleuses passées inaperçues à l'examen clinique, notamment sur le foie, la rate, les reins, les ganglions, les poumons.

Le tissu granulomateux est d'aspect jaune ou piqueté de brun, de consistance molle.

Mais ce sont surtout les lésions craniennes qui sont intéressantes. Se montrant à des stades différents, on peut voir des perforations arrondies bien limitées ou encore des érosions de la table interne ou externe donnant alors en transparence des zones translucides ; l'os est remplacé par une membrane mince.

Localement, la peau du crâne au voisinage des lésions peut être infiltrée par des nodules. La dure-mère peut aussi être envahie, mais rarement l'infiltration va plus avant, les atteintes du cerveau sont rares, ce qui explique la quasi constante absence de lésions neurologiques cliniques.

La base du crâne peut être lésée comme la calotte cranienne, notamment au niveau de la fosse cérébrale antérieure.

L'hypophyse elle-même n'échappe pas au processus. Elle apparaît soit infiltrée, soit engainée, ainsi que la tige et la région infundibulo-tubérienne. Le diabète insipide et le retard de croissance s'expliquent ainsi sans difficulté.

**2° - Microscopiquement :**

Les lésions, quel que soit leur siège, montrent toujours histologiquement une prolifération du tissu réticulo-endothélial, telle qu'on la rencontre dans le granulome éosinophile.

L'élément fondamental est représenté par la *cellule spumeuse,* bien étudiée par Chambard et Touton :

Volumineuse cellule à contour arrondi ou polyédrique dont le protoplasme avec sa structure finement vacuolaire, lui donne le nom de spumeuse. Le noyau est unique en général, déjeté souvent à la périphérie. Ces cellules ont leur cytoplasme chargé de cholestérine libre et estérifiée, ce qui explique la sensibilité au soudan III et surtout la présence de la croix noire en lumière polarisée qui est caractérisque des esters du cholestérol.

On trouve dans la peau la rate, le foie, les poumons, les ganglions, la moelle osseuse, les méninges, les os, le thymus, ces cellules qui font l'unité histologique de cette maladie, tout au moins au début.

Par la suite, dans les lésions anciennes des formations fibreuses remplacent le tissu granulomateux, d'où l'intérêt pour le diagnostic de faire porter la biopsie sur un élément apparu récemment.

Il nous paraît intéressant, pour conclure ce paragraphe, de préciser le mécanisme de cette surcharge en lipoïdes. Le fait que le taux de cholestérol soit loin d'être toujours élevé permet, vraisemblablement, d'écarter l'hypothèse que le granulome lipoïdique de la Maladie de Hand Schuller Christian puisse être attribué uniquement à une sursaturation des humeurs en cholestérine ; d'autant plus que, dans la xanthomatose cutanée, le taux de cholestérol est toujours constamment élevé, entraînant la formation d'un xanthome, sans qu'il y ait développement du tissu granulomateux.

Il paraît plus vraisemblable de se rattacher à l'opinion de Fontaine et Géry qui pensent qu'il « ne s'agirait plus d'une ostéose endocrinienne ou métabolique, mais d'une granulomatose et plus praticulièrement d'une réticulo-endothéliose au cours de laquelle

certaines cellules, par un trouble métabolique local, se surchargeraient d'esters de cholestérine, se transformant ainsi en spumeuses ».

Ainsi, chez un malade pris à un stade histologique jeune où aucune précipitation ne s'est pas encore produite, ou bien à un stade tardif où la fibrose a pris la place des cellules xanthomateuses, on pourra ne pas rencontrer à l'examen histologique de cellules spumeuses.

# Maladie de Abt-Letterer-Siwe

Trois noms qui sonnent bien pour une maladie dont l'imprécision terminologique n'est que le reflet des tâtonnements nombreux, qui ont existé, pour faire entrer dans un cadre actuellement relativement bien défini, des affections qui n'étaient, en fait, que des formes de transition.

Définir apparaît alors une périlleuse tâche dont Cazal s'est acquitté dans son livre sur « Les réticuloses histio-monocytaires ». Nous emprunterons à sa définition des extraits, tout en élargissant autant que faire se peut, les données :

Maladie d'évolution aiguë, encore presque toujours mortelle, se localisant à la peau, aux poumons, ou sur les os et qui, histologiquement, est une « prolifération métaplasique », envahissante, irréversible et s'accompagnant d'atypie cellulaire des cellules réticulaires et histiocytaires « qui peuvent soit rester sur place, soit passer dans le sang sous forme de monocytes plus ou moins typiques ».

## HISTORIQUE

Douze ans séparent les travaux de Letterer de ceux de Abt.

En 1924, Letterer publie, sous le nom de « réticulose aleucémique », le premier cas de réticulose maligne.

En 1933, Siwe, sous le titre « La réticulose endothéliale - un nouveau syndrome hépato-splénomégalique », rapporte le cas d'un enfant de trois mois, porteur d'un purpura généralisé, d'adénopathies multiples avec hépato-splénomégalie, et d'une tuméfaction de la jambe gauche, dont la radio montre une destruction osseuse bien limitée à la partie moyenne du péroné. 15 jours plus tard, l'enfant mourait. La nécropsie pratiquée, révélait que tous les organes, sauf le rein, étaient envahis par de grandes cellules claires polyédriques, de nature réticulo-endothéliale et histiocytaire.

En 1936, Abt, avec Denenholtz, réunit les observations publiées (10 cas) sous le nom de Maladie de Letterer Siwe.

En 1949, 24 observations seulement de cas authentiques sont publiées.

Depuis 10 ans, le chiffre n'a pas atteint la centaine.

## CONDITIONS D'APPARITION

**1° - L'Age :**

La quasi-totalité des cas en fait une maladie du nourrisson, de 3 à 18 mois. Au-dessus, il semble que l'on assiste à des termes de passage d'avec la Maladie de Hand Schuller Christian.

**2° - Le Sexe :**

Garçons et fille sont également touchés.

**3° - Hérédité :**

Aucun caractère familial ou racial.

Classiquement aussi, pas de caractère héréditaire. Mais Sacrez, Fruhling, G. Heumann et Cahn publient une forme congénitale à localisation presque uniquement cutanée et hématologique qui mourût en 10 jours.

**4° - Les causes :**

Elles demeurent bien obscures. L'origine infectieuse évoquée le plus souvent paraît bien douteuse, aucun agent causal de cette infection n'ayant pu, jusqu'alors, être décelé.

Avec Lightwood, on peut penser que l'étiologie infectieuse est vraisemblablement secondaire et non primitive.

L'opinion de Layani et Aschkenasy peut aussi être retenue. Ils incriminent la maladie à un mode de réaction brutale de l'organisme jeune, vis-à-vis d'agents étiologiques non identifiés actuellement.

On conçoit donc la fragilité de nos connaissances dans ce domaine.

## SYMPTOMATOLOGIE

Une triade classique, qui peut être ou non complète, donne à la maladie, selon l'absence ou la prédominance de l'une ou l'autre de ces localisations, des aspects variables.

Cette triade peut s'énumérer ainsi :

— Lésions cutanées,
— Lésions osseuses,
— Augmentation de volume du foie, de la rate et des ganglions.

L'attention pourra être attirée sur un nourrisson qui devient anorexique, asthénique ou chez qui on découvre une anémie.

L'état fébrile peut être aussi un signe d'appel ; tout ceci n'a rien de spécifique et sa seule valeur sera de faire pratiquer un examen plus approfondi.

**1° - Lésions cutanées :**

Elles manquent exceptionnellement : à type de pétéchies dont le siège de prédilection est d'abord le tronc, secondairement la tête et les membres.

Nous nous trouvons devant un exanthème papuleux donnant au palper l'impression d'une saillie douce. Ces papules peuvent être hémorragiques, notamment dans les muqueuses gingivales. Leur ulcération est rare.

Elles ne présentent aucun caractère prurigineux. Parfois, leur sont associées des hémorragies très petites aux lieux d'injections médicamenteuses. Pourtant, on ne note aucun trouble de la crase sanguine, le signe du lacet est négatif.

La peau peut quelquefois être le siège de nodules arrondis ou ovalaires dont le diamètre n'excède pas quelques millimètres, très superficiels, et de couleur ocre ou brune.

Chez l'enfant, cette localisation cutanée s'associe souvent à une atteinte pulmonaire réalisant ce que Julien Marie a appelé la « *pneumo-réticulose bulleuse* ». La pneumopathie peut être isolée ou associée à l'éruption cutanée ; tel fut le cas de notre enfant, Marc B... Quoi qu'il en soit, une chose frappe : la dissociation entre l'importance des signes fonctionnels et la pauvreté des signes d'auscultation.

Le tableau clinique ressemble à une broncho-pneumonie grave ou à une granulie. La gêne respiratoire peut être intense, un emphysème sous-cutané de la base du cou peut se voir qui, s'associant à un emphysème médiastinal, entraîne la mort par asphyxie. Malgré ce, l'évolution se fait sur un mode apyrétique. La radiologie pulmonaire révèle l'atteinte prédominante du tissu pulmonaire : la totalité des deux poumons présente une diminution de transparence, surtout dans les régions juxta-hilaires. Une image de granulie respectant les régions sous-claviculaires est décrite par J. Marie.

**2° - Lésions osseuses :**

Elles ne sont pas notées par tous les auteurs. Nous ne les avons trouvées chez aucun de nos trois malades. Lorsqu'elles existent, c'est souvent un examen radiologique systématique qui les révèlera.

Leur siège d'élection est, avant tout, les *os longs* et le *pelvis :* atteinte des ailes iliaques, de l'humérus, du fémur, des côtes et du

péroné. Seul, l'examen radiographique permet de les déceler, car cliniquement, en général, on ne retrouve rien.

La radio donne l'aspect de kystes osseux.

Les *lésions craniennes* ont, elles, le plus souvent, une manifestation clinique : la perte de substance pouvant être suivie à la palpation, on décèle un bord aigu finement crénelé. Devant cette lacune, l'os ayant été remanié par le processus pathologique, apparaît sous la forme d'une masse de consistance mollasse, soulevant le cuir chevelu, mais ne lui adhérant pas. L'impulsivité de cette tumeur à la toux se rencontre dans les cas de lacunes de taille importante.

Pourtant, si ces cas sont les plus fréquents, il n'en est pas toujours ainsi et au lieu de quelques centimètres, la lacune peut mesurer quelques millimètres ou, même, peut n'exister que sous la forme d'un amincissement du squelette cranien que seule la radio pourra mettre en évidence.

**3° - Localisations hépatosplénique et ganglionnaire :**

D'une façon presque constante, le foie, la rate, les ganglions sont hypertrophiés. Nos trois malades présentaient ces localisations.

• Le foie : Il est nettement augmenté de volume, pouvant déborder de 5 à 10 cm. ou plus. Il est lisse, non douloureux.

• La rate : La Maladie de Letterer Siwe est une des maladies donnant les plus grosses splénomégalies. Il n'est pas rare de voir la rate descendre jusqu'à la crête iliaque. De consistance ferme, elle est lisse dans son ensemble.

• Les ganglions : Quoique constamment touchés par les lésions pathologiques, ils ne sont pas toujours hypertrophiés. Les ganglions profonds sont histologiquement atteints, les ganglions superficiels ont une hypertrophie modérée. Pas de périadénite dans les différentes aires ganglionnaires.

Signalons, avant de terminer ce paragraphe, deux formes un peu spéciales :

— La première, isolée par Cathala et Boulanger, est une forme abdominale dans laquelle, à l'hépato-splénomégalie, s'associe un ventre tendu et météorisé, une circulation collatérale, des œdèmes des membres inférieurs et une ascite à la phase terminale.

— La forme que nous avons rencontrée chez le jeune Olivier P... se présente sous l'aspect d'un syndrome ictérique avec hépato-splénomégalie et éruption papuleuse. Cet ictère s'accompagnait de nettes perturbations hépatiques : Hanger + + +, Mac Lagan 8,6 unités M.L. Il était du type rétentionnel : birubine directe à 44 mg. Evolution rapidement fatale.

*Donc, cliniquement, trois localisations principales, mais peu de formes pures. Tous les viscères pouvant être atteints, sauf le rein qui serait toujours épargné.*

## BIOLOGIE

— La *numération formule* montre la présence constante d'une anémie d'intensité en général moyenne, avec tendance à l'hypochromie ou à l'orthochromie.

Le taux des globules blancs est variable. Polynucléose parfois (27.200 globules blancs chez notre malade Olivier P...), mais aussi taux normal, sinon leucopénie.

Quant à la formule, pas de modification importante, si ce n'est de temps en temps, une tendance à la mononucléose.

— La *ponction médullaire* n'apporte rien de pathognomonique, parfois, la présence de quelques macrophages ou de cellules réticulaires en nombre relativement important.

— Le *taux des plaquettes* est normal, mais des thrombopénies sont signalées.

— La valeur *du taux du cholestérol* est aussi nulle : normal ou élevé, mais aussi abaissé.

— Les *hémocultures* restent négatives, de même que les *réactions tuberculiniques* ou de *Bordet Wasserman.*

## HISTOLOGIE

### 1° - Macroscopiquement :

La nécropsie permettra de découvrir que certains viscères qui, cliniquement, semblaient épargnés, participent aussi au processus pathologique.

On découvrira qu'il existe une adénopathie profonde médiastinale ou mésentérique, que le péricarde peut être le siège de pétéchies, le thymus hypertrophié. Enfin, on pourra examiner de plus près les lacunes osseuses et les fragments cutanés.

### 2° - Microscopiquement :

Un élément domine : la présence de cellules réticulaires anormales siégeant partout, dans les poumons comme dans la peau, dans le foie, la rate, la moelle, les ganglions, comme dans les os, mais pas dans le rein.

Le tissu conjonctif est hyperplasié, notamment les histiocytes ou les cellules qui en dérivent. Ces cellules sont, dans l'ensemble,

des cellules géantes à noyau ovoïde, parfois cellules multinucléées.

Les figures de phagocytose et de sidéropexie sont plus ou moins fréquentes.

En fait, rien de très précis et l'on conçoit les difficultés devant lesquelles se trouve l'anatomo-pathologiste devant des lésions jeunes, car, comme le dit R. Clément, « il n'est pas toujours facile d'affirmer le caractère métaplasique de la réticulo-histiocytose, surtout au début ».

Deux points restent à noter :

— *les lésions restent toujours purement cellulaires* (Sacrez) ;

— *l'absence de cellules à inclusion cholestérinique.*

# Étude nosologique

L'étude clinique de ces trois affections étant terminée et avant d'en aborder le traitement, il convient de situer la place respective de chacune d'elles dans le cadre des réticulo-endothélioses malignes.

## RAPPORTS ENTRE LE GRANULOME EOSINOPHILE LA MALADIE DE HAND SCHULLER CHRISTIAN ET LA MALADIE DE LETTERER SIWE

Deux écoles s'opposent d'emblée, chacune avec des éléments irréfutables, et pourtant où se trouve la vérité ? Il ne nous appartient pas ici de prendre délibérément partie dans une querelle, où anciens et modernes s'allient ou s'opposent, mais nous donnerons tout de même notre penchant.

Si l'on veut lire les nombreux articles consacrés à ce chapitre, on est, d'emblée, frappé par l'honnêteté persuasive de chacun. Les arguments des uns sont aussi ceux des autres, mais quelle arme à double tranchant !

Quel est donc l'objet de cette querelle, si l'on peut lui donner un tel nom ? Il s'agit de savoir si ces trois affections sont une même maladie de gravité croissante, ou bien si nous nous trouvons devant trois entités qui s'opposent foncièrement.

Citer tous les travaux consacrés à cette question serait faire une véritable bibliographie dont la place, à cet endroit, serait plus ou moins discutable. Prenons donc quelques auteurs qui, lors de ces dix dernières années, ont soutenu l'une ou l'autre de ces idées.

Creyssel, Jeune, dès 1951 ; Gugenheim, dans sa thèse en 1956 ; Triffaud, dans son livre publié en 1959, refusent toute parenté entre le granulome éosinophile d'une part, la Maladie de Hand Schuller Christian et de Letterer Siwe, d'autre part.

Costa et Négri n'avaient-ils pas, en 1956, insisté sur le côté factice et fort théorique de cette association nosologique des réticuloses dites malignes. Basant leur démembrement sur des données cliniques et pathogéniques, ils séparaient nettement la Maladie de Letterer Siwe qui, pour eux, était la seule forme vraiment maligne, de la Maladie de Hand Schuller Christian et du granulome éosinophile.

Leclerc et Cabanne ajoutent qu'il importe de disjoindre totalement ces trois états morbides. En effet, on ne peut attribuer aucune valeur spécifique à l'hyperplasie réticulo-histiocytaire et à la réaction granulomateuse que l'on rencontre au cours de leur évolution. Elles se rencontrent, poursuivent-ils, dans de nombreuses réticulopathies primitives ou secondaires et, de plus, leur xanthélasmisation invoquée pour les réunir est inconstante.

Ces mêmes auteurs défendent âprement l'autonomie nosologique du granulome éosinophile qui « est évidente, si l'on prend soin d'envisager le problème sous l'angle anatomo-clinique et non plus seulement théorique. Les constatations cliniques et l'analyse histologique nous autorisent à considérer l'affection comme un processus inflammatoire déclenché par une nécrose tissulaire localisée et évoluant sur le mode habituel à toute inflammation comme chez les sujets jeunes et en bonne santé apparente. Le granulome qui se construit ne doit ses aspects microscopiques et cliniques un peu curieux qu'à son implantation en milieu osseux fermé ».

De plus, si l'on veut bien mettre en parallèle le caractère clinique bénin du granulome éosinophile dont l'évolution est chronique et lente, et les formes généralisées aiguës et fatales de la Maladie de Letterer Siwe, on serait amené à dire qu'il n'existe pas de forme de transition entre ces deux maladies. L'opposition est donc formelle entre la Maladie de Letterer Siwe et le granulome éosinophile.

L'est-elle d'avec la Maladie de Hand Schuller Christian ? Pour Sacrez et Fruhling, il n'existe pas de formes de transition et le diagnostic différentiel se base, avant tout, sur l'examen anatomique. En effet, la Maladie de Letterer Siwe est une lésion « toujours purement cellulaire », alors que la Maladie de Hand Schuller Christian évolue, d'une façon destructive et sclérosante, à l'égard du tissu dans lequel elle se développe. Pour parfaire leur opposition entre les deux, ces auteurs constatent l'absence de cellules à inclusion cholestérinique dans la Maladie de Letterer Siwe, cellules que l'on rencontre constamment dans la Maladie de Hand Schuller Christian dès la période d'état.

Là encore, la clinique oppose ces deux affections : état général très altéré dans la Maladie de Letterer Siwe avec syndrome hémorragique, alors que ces signes de gravité ne se rencontrent que très tardivement et à la phase terminale de la Maladie de Hand Schuller Christian.

Ainsi donc tout, cliniquement et histologiquement, permet de séparer catégoriquement ces trois maladies... et pourtant les partisans de la théorie uniciste sont fort nombreux. Ces auteurs, au rang desquels entrent Wallgreen, Jaffé et Lichtenstein, Green et Farber, Veslot et Duperrat, Weill et Baruch, Layani et

Aschkenasy pensent que tous les intermédiaires sont possibles entre les trois.

Ponsetti décrit des formes de transition qu'il réunit dans un groupe homogène de réticuloses ou de réticulo-granulomatoses lipoïdiques à localisation osseuse élective dont la plus simple et la plus bénigne serait le granulome éosinophile. Lichtenstein lui-même partage cette opinion en groupant cette pléiade sous le nom d'histiocytose X. Quels arguments peut-on invoquer en faveur de cette théorie ?

Cliniquement, le cas du malade de J. Weill et M^me^ Baruch est intéressant : il s'agit d'une enfant de 9 mois ayant présenté, cliniquement et histologiquement, des aspects de Maladie de Letterer Siwe, dont l'évolution se fit vers la Maladie de Hand Schuller Christian.

De plus, les lésions les plus diverses de la Maladie de Hand Schuller Christian peuvent s'observer au cours du granulome éosinophile, et nous pensons essentiellement aux lésions pulmonaires ou hépatiques, ou encore à l'exophtalmie et au diabète insipide.

Quant aux aspects cliniques des réticuloses histiocytaires aiguës, ils peuvent s'observer dans la Maladie de Hand Schuller Christian, comme ce fut le cas pour notre malade Jacques P... qui, porteur d'une xanthomatose cranio-hypophysaire vérifiée histologiquement, a présenté une éruption purpurique sur le thorax et l'abdomen, du type de celle décrite dans la Maladie de Letterer Siwe, alors même que le début de la maladie s'était présenté sous la forme d'un granulome éosinophile affirmé à l'examen histologique. Ce malade a donc eu, d'abord, un granulome éosinophile qui, plus tard ,sous le masque d'une réticulose maligne, a évolué vers la Maladie de Hand Schuller Christian.

Radiologiquement, il est impossible de différencier l'aspect des lésions osseuses au cours de ces trois maladies.

Histologiquement, on ne peut isoler non plus le granulome des autres maladies sous prétexte que, selon Jaffé et Lichtenstein, il ne comporte pas de cellules spumeuses. La présence de ces cellules a été notée dans presque tous les cas de granulome éosinophile.

En outre, il est troublant de voir des formes qui, au départ, paraissaient une Maladie de Hand Schuller Christian typique, évoluer en trois phases, comme ce fut le cas du malade de Sacrez et Fruhling : il s'agissait d'un nourrisson de 5 mois et demi qui présenta d'abord une hyperplasie réticulaire intense dans les sinus des ganglions, puis des cellules géantes, des histiocytes divers, des cellules épithélioïdes faisant penser à une Maladie de Letterer Siwe ; enfin, des cellules spumeuses bourrées de lipides que les colorations électives révèlent être du cholestérol, prouvant ainsi

qu'il s'agissait, en dernier lieu, d'une Maladie de Hand Schuller Christian.

Ainsi, il apparaît que cette barrière entre ces trois affections, signalée par les auteurs de la théorie précédente, n'existe en réalité point, car l'on retrouve non seulement des formes intermédiaires, mais encore des cas présentant en même temps des aspects typiques de chacune d'entre elles.

*La bénignité du granulome qui est vraie, mais non toujours constante, permet de le placer au bas d'une échelle, au sommet de laquelle se situe la Maladie de Letterer Siwe, les échelons intermédiaires étant constitués par la Maladie de Hand Schuller Christian, réalisant ainsi une progression continue vers la malignité.*

Enfin, Weill et ses collaborateurs n'écrivent-ils point, en parlant des effets de la thérapeutique sur la Maladie de Letterer Siwe : « ainsi se crée une pathologie nouvelle permettant d'observer le passage entre les formes autrefois mortelles et les types évolutifs de gravité moindre qui, depuis Wallgreen, unissent le Letterer Siwe au Schuller Christian, maladie du deuxième âge et ce dernier au granulome éosinophile des os, affection du plus grand enfant et de l'adulte ».

Il semble pourtant que, tant que l'on ne saura pas expliquer la cause réelle de ces affections, aucun argument ne paraîtra décisif en faveur de l'une ou de l'autre théorie. Cependant, dans la plupart des cas, nous pensons que c'est la théorie uniciste qui, dans l'état actuel de nos connaissances, est celle qui correspond le mieux à la réalité évolutive de ces trois affections.

# Traitement

Nous diviserons ce chapitre en deux :
— Les moyens thérapeutiques.
— Les indications thérapeutiques.

## I. - LES MOYENS THERAPEUTIQUES

Nous pouvons décrire successivement :
— Des médications symptomatiques.
— Des médications à visée réticulo-endothéliale.
— La radiothérapie.
— Des médications chirurgicales.

### 1° - Les médications symptomatiques :

— *La post-hypophyse.*

Elle représente un traitement spécifique du diabète insipide, qu'elle contrôle, mais ne guérit pas.

Employée par tous les auteurs avec une égale fortune, à condition cependant de continuer les prises uni ou pluri-quotidiennes durant la vie du malade.

Elle est, en quelque sorte, au diabète insipide ce qu'est l'insuline au diabétique.

On peut l'employer soit sous forme injectable, soit plus souvent par prises nasales.

— *Les transfusions.*

Elles n'interviennent qu'en tant qu'améliorant l'état général et le taux des globules rouges lorsqu'il est abaissé.

Le nombre des transfusions est variable selon le degré d'anémie : 4 à 5 à des quantités variant entre 40 cc et 100 cc, selon l'âge de l'enfant.

— *Les hormones mâles.*

Seront parfois un adjuvant important, surtout du point de vue psychique pour le malade, plus particulièrement ceux porteurs d'une Maladie de Hand Schuller Christian et présentant un retard pubertaire. Les hormones mâles ou les gonadotrophines chorioniques viendront les améliorer.

— *Les antibiotiques.*

Nous les employons très souvent, soit seuls pour lutter contre un épisode aigu fébrile, mais aussi associés à la corticothérapie afin d'éviter, en principe, une surinfection. Les produits injectables à type de pénicilline, aux doses d'un million d'unités ou plus, associés à la streptomycine (0,50 ou 1 g.), sont ceux que nous utilisons le plus communément, comme la plupart des auteurs.

Les antibiotiques par voie buccale sont souvent non ingérés par les nourrissons et parfois mal supportés, entraînant notamment des vomissements.

**2° - Les médications à visée réticulo-endothéliale :**

— *Les moutardes azotées.*

Employées une fois par Saenger et Johansman, sans aucun effet sur l'évolution de la maladie et surtout avec production d'une anémie et d'une leucopénie.

Mermann et Dargeon semblent, par contre, plus optimistes ; aux doses de 0,4 mg. par kg et par jour, ils ont obtenu des réponses identiques à celles obtenues dans la leucose aiguë...

— *Les antifoliques.*

L'acide folique semble avoir une action enzymatique sur la synthèse des nucléo-protéines. Certains corps comme l'aminoptérine dont la structure est analogue, se substituent à cet acide, bloquant les réactions dans lesquelles il intervient, notamment, la génèse de certaines tumeurs, comme cela a été démontré expérimentalement.

Les doses employées sont de 2,5 mg. par kg et par jour par voie orale, pendant une durée de 15 jours, avec une période de repos de 15 jours.

Bass et Sapin, Mermann et Dargeon, avec les doses citées, ont vu une nette action sur la fièvre, l'anorexie, l'hépato-splénomégalie et même une rémission totale du processus malin.

— *Le purinéthol* (ou 6-Mercaptopurine).

Grâce à une analogie de structure avec les bases puriques (Adénine - Hypoxanthine), le purinéthol se substitue à elles et perturbe la formation des acides nucléiques.

Employé aux doses de 2,5 à 5 mg. par kg et par jour, soit 1 à 2 comprimés à 50 mg., ce produit a été rarement utilisé dans le domaine des réticuloses : Conga, Mazza et nous-mêmes avons eu, avec ce médicament, des résultats encourageants. La tolérance est excellente, l'action est nette sur les adénopathies, le foie et la rate, ainsi que sur les lacunes osseuses.

Nous n'avons pas noté de leucopénie, comme cela se produit assez fréquemment.

— *La lomidine.*

Nous basant sur son action sur le système réticulo-endothélial, nous avons essayé de traiter une réticulose maligne avec ce médicament, l'enfant n'ayant pas supporté la cortisone. Nous avons pratiqué deux séries de 12 injections à quelques jours d'intervalle avec des doses de 1 cc, puis 1/2 cc. Cinq mois plus tard, l'adénopathie, qui avait complètement fondu après la première série de lomidine, étant réapparue, une nouvelle cure de lomidine pendant 12 jours à doses progressives pour terminer à 2 cc par jour est instaurée, mais mal supportée, obligeant son arrêt.

Il convient de noter la remarquable efficacité de ce produit sur les lésions cutanées qui avaient résisté au traitement cortisonique.

Néanmoins, la mauvaise tolérance tant locale, entraînant des nécroses musculaires, que générale, entraînant des troubles digestifs à type de vomissements, nous ont rendu prudents dans sa prescription, mais nous avons vu qu'elle avait eu une action, dans ce cas particulier, d'arrêt indiscutable du processus prolifératif.

— *La corticothérapie.*

Elle a été utilisée sous ses diverses formes : Cortisone injectable et orale, Hydrocortisone, A.C.T.H. et, actuellement, Delta-cortisone.

Cette dernière, grâce à son faible pouvoir de rétention hydrosodique, est très bien tolérée ; la glyco-régulation est peu touchée ; le régime n'a pas besoin d'être totalement désodé ; enfin, le traitement peut être prolongé longtemps sans que l'on ait, pour cela, une véritable Maladie de Cushing..., ce qui est loin d'être le cas avec les nouveaux dérivés fluorés et méthylés.

L'A.C.T.H., employée par Avéry avec 80 mg. comme dose de départ, ne lui a pas donné de bons résultats. Il semble cependant que la dose ait été trop faible et le traitement trop court. Le malade de Morton, traité avec les mêmes doses de début, a évolué vers une rémission.

En réalité, c'est surtout la Delta-cortisone qui est, actuellement, la plus employée aux doses de 1 à 4 mg. par kg et par jour chez le nourrisson. Son action est nette sur la fièvre qui baisse rapidement, sur l'état général qui est vite amélioré. Même effet souvent spectaculaire sur le foie, la rate et les ganglions qui amorcent une nette diminution de taille.

Il ne faut pas se hâter de conclure que nous avons là le médicament-miracle. Certes, des formes aiguës ont pu être stoppées ou bien évoluer en forme chronique comme c'est le cas du malade de Weill. Certains de nos malades ont été franchement améliorés, dont une Maladie de Letterer Siwe que nous avons en rémission depuis trois ans et demi.

Le triomphe est, malheureusement, loin d'être total ; nos deux cas mortels ont reçu, eux aussi, du Cortancyl.

Pourtant, il semble bien que nous ayons là un médicament très actif qui, dans certains cas, permettra d'ouvrir la porte à l'espoir.

**3° - La radiothérapie :**

Elle est employée par la plupart des auteurs. A la lecture des différentes publications, il semble que la radiothérapie à petites doses — 50 à 100 r. par séance — (Jorgsholm) soit aussi efficace que des séances avec des doses plus importantes, à condition de faire plusieurs séries de rayons (4 à 5 en moyenne sont souvent nécessaires).

Les doses totales par champ varient entre 750 à 1.500 r. pour un nombre de séances atteignant la dizaine. Cette radiothérapie doit être prudente dans les régions génitales et les épiphyses.

Ses effets sont limités aux lésions sur lesquelles elle est dirigée ; ils n'entraînent aucune régression des autres lésions qui évoluent de façon concomittante, comme c'est le cas dans la Maladie de Hodgkin.

D'après Avery et Coll., une durée de deux à trois semaines suffit à faire fondre les adénopathies.

Pour les lésions osseuses, les résultats ne se voient qu'au bout de 3 à 4 mois après le traitement.

Les otites régressent rapidement après irradiation de la région temporale.

Par contre, il semble bien que l'exophtalmie, le diabète insipide ne soient absolument pas sensibles aux rayons, pas plus, d'ailleurs, que les lésions cutanées rencontrées dans les réticuloses malignes.

D'une façon générale, cette méthode thérapeutique s'applique surtout au traitement des lacunes osseuses qui réagissent très bien.

**4° - Les médications chirurgicales :**

Elles ont un double but : permettre, par la biopsie, l'examen histologique des lésions, obtenir une cicatrisation plus rapide par curettage des lacunes. Cette méthode est simple, n'entraînant pas de gros délabrements.

La biopsie seule est encore souvent employée, les auteurs préférant traiter les lésions confirmées histologiquement, par radiothérapie. D'autres, au contraire, estiment que l'excision des lésions évite un traitement par voie générale qui peut être mal supporté et, de plus, pensent que cela améliore la rapidité de fermeture des lésions.

En réalité, la chirurgie qui n'était jusqu'alors valable que pour des lésions peu étendues et facilement abordables, a vu son champ s'élargir ; dans bien des cas, elle devient une nécessité : par exemple, pour notre enfant, Jacques P..., le drainage chirurgical de la tumeur pariétale, qui était très grosse, a dû être pratiqué, la résorption, malgré des doses considérables de radiothérapie, n'ayant pu être obtenue.

## II. - LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Il n'existe pas, à proprement parler, d'indication spécifique à chacune des trois maladies qui nous intéressent. Toutes les méthodes thérapeutiques ont été essayées sur les unes ou les autres avec plus ou moins de réussite.

Cependant, à la lecture des travaux qui leur ont été consacrés, nous pouvons dégager quelques données permettant d'appliquer, selon la lésion en cause, une méthode thérapeutique qui aura plus de chances d'agir.

Nous verrons, successivement, les indications thérapeutiques pour chacune des trois affections.

### 1° - Pour le granulome éosinophile :

Un premier point à signaler : la possibilité de guérison spontanée qui fait de cette maladie une atteinte bénigne, ce qui a incité Lightwood à ne pas la traiter.

Pourtant Lefebvre et Chaumont, sur 13 cas de granulome éosinophile, signalent trois décès, dont deux secondaires à une localisation pulmonaire concomitante. C'est dire que le traitement gagnera tout de même à être instauré. Deux grandes méthodes : la *radiothérapie* et la *chirurgie.*

La radiothérapie est faite par un grand nombre d'auteurs, seule ou associée au traitement chirurgical. Les résultats sont excellents pour les deux méthodes. Knighton et De Witt Fox, Ponsetti sont des adversaires formels du traitement chirurgical beaucoup trop traumatisant pour des lésions curables par des moyens médicaux. Avery, comme Leclerc et Cabanne en sont, au contraire, de fervents défenseurs. La localisation des lésions n'étant plus, disent-ils, un obstacle à cette thérapeutique.

Que conclure : radiothérapie ou chirurgie ? Il s'agit d'une bataille d'écoles, les deux méthodes ayant des résultats égaux.

Nous avons tenté de résoudre le problème en utilisant une troisième méthode qui, dans les deux cas où nous l'avons employée, a paru rapidement favorable.

Le premier de ces cas concerne une enfant de 12 ans, porteuse d'un granulome éosinophile localisé à la hanche et à la région fronto-pariétale droite. Devant la localisation au petit bassin, nous éliminons le traitement radiothérapique beaucoup trop dangereux. Quant à la lacune cranienne, très vaste, elle ne peut être traitée chirurgicalement. C'est ce qui nous a amené à traiter cette malade par le *purinéthol*. Devant l'amélioration progressive des images radiologiques, nous avons poursuivi ce traitement aux doses de 2 comprimés par jour et, 4 mois 1/2 après son début, nous avons constaté la disparition complète d'images pathologiques sur les radios du crâne et du bassin.

Pour notre deuxième malade — un nourrisson de 16 mois — l'étendue de la lésion à l'omoplate nous a fait écarter la chirurgie, et le jeune âge la radiothérapie. Là encore le purinéthol, après 5 mois de cure continue, a amené un aspect actuellement sensiblement normal de l'omoplate.

**2° - Pour la Maladie de Hand Schuller Christian :**

La *radiothérapie* sur les lacunes a donné à tous les auteurs d'excellents résultats entraînant la disparition totale des images pathologiques à la radio en quelques mois, à condition cependant de répéter à plusieurs reprises les séries de rayons.

Pour les autres localisations de la maladie, la *corticothérapie* est la plus employée et surtout le Cortancyl. Certes, l'*aminoptérine* a donné une rémission totale chez un malade de Mermann ; la *moutarde à l'azote,* elle aussi, a entraîné l'arrêt du processus évolutif une fois, mais les avantages apportés par les corticoïdes ne peuvent être mis en parallèle avec ces deux médicaments. Quant au *purinéthol,* il a eu un effet favorable dans un cas rapporté par Conga et Mazza, entraînant cependant une leucopénie telle, que l'on a été obligé d'arrêter cette thérapeutique.

Pour notre cas, traité par ce médicament, au moment même où il présentait des lésions cutanées de caractère malin, il nous a paru favorablement influencé par ce traitement et, notamment, les manifestations cutanées qui n'avaient jusqu'alors répondu à aucune thérapeutique.

En ce qui concerne le diabète insipide, aucun traitement n'arrive à le guérir, seule la *post-hypophyse* permet de palier à ses effets.

*En résumé :* Deux grandes méthodes employées : radiothérapie et corticothérapie. Et des moyens moins usités, mais dans certains cas, aussi actifs que les précédents : les antifoliques, le purinéthol et peut-être, même, la moutarde à l'azote.

**3° - Pour la Maladie de Letterer Siwe :**

Ici, nous entrons dans le domaine du malin pur.

L'*antibiothérapie,* employée seule par Lighton, a pu entraîner une rémission contrôlée six ans après. Cette méthode est, certes, le plus souvent utilisée pour lutter contre l'infection, mais aussi associée au traitement corticoïde pour éviter des surinfections.

La *corticothérapie* a, ici, encore une place prépondérante et la plupart des quelques cas en rémission ont reçu des stéroïdes : Il ne semble pas que ce soit le fait de simple coïncidence, mais nous ne savons pas expliquer le pourquoi. Ces deux méthodes sont les plus employées, mais tous les moyens de thérapeutique que nous avons vu dans le paragraphe qui leur était consacré ont été essayés.

Malheureusement, la survie est une exception. Notre malade en rémission a reçu de la Lomidine et du Cortancyl. Que conclure de cela ? Il semble que la corticothérapie est la première arme efficace contre cette affection qui, jusque-là, paraissait au-dessus de toute thérapeutique. Elle peut, du reste, être utilement associée aux autres médications à visée réticulo-endothéliale.

# Évolution - Pronostic

Ce dernier chapitre, il y a quelques années, aurait pu se résumer ainsi :

— Granulome éosinophile : guérison spontanée ou sous traitement.

— Maladie de Letterer Siwe : Mort.

— Maladie de Hand Schuller Christian : Evolution parfois mortelle, parfois stabilisation.

En réalité, l'étude d'un certain nombre de travaux publiés au cours de ces dernières années, nous a permis de nuancer un peu plus ce jugement par trop rigide. Il est indéniable, pourtant, que dans les grandes lignes, une opinion aussi tranchée reste vraie.

A une époque où la statistique tient une place prépondérante, nous nous sommes employés à calculer le pourcentage de stabilisations en fonction du nombre de cas étudiés ; cependant, ce chiffre ne nous a pas paru entièrement satisfaisant, car il est des publications pour lesquelles nous ne saurions tirer une conclusion, l'absence de recul pour juger de la réalité de cette rémission faussant les résultats. Nous avons donc calculé, en deuxième lieu, le pourcentage de guérisons apparentes après un certain délai. Le chiffre est alors tombé énormément.

Cette statistique est évidemment fausse pour plusieurs raisons :

— Notre liste des cas ne saurait refléter la totalité des malades publiés durant ces dernières années.

— Il est vraisemblable que dans les cas que nous ne comptons pas comme guéris, faute de recul, un certain nombre n'a plus évolué.

— Enfin, il est des malades encore en traitement au moment de la publication, que nous éliminons des pourcentages de guérisons, alors que, peut-être, ils sont en puissance de futurs cas de survie.

Ainsi donc, nos chiffres prennent un aspect assez sévère qui pourra, à première vue, surprendre ; c'est pourquoi nous avons tenu à faire cet avant-propos.

Examinons séparément l'évolution que l'on peut espérer de nos trois maladies, non sans avoir rappelé que des cas de l'une,

peuvent évoluer vers l'autre dans un sens aigu comme dans un sens chronique, que ce soit spontanément ou sous l'effet du traitement.

## I. - POUR LE GRANULOME EOSINOPHILE

Sur un chiffre de 66 malades que nous avons pu relever dans la littérature, 63 malades ont guéri complètement de leur granulome, soit 95,5 % de succès. Or, si ce pourcentage correspond à l'idée de bénignité qui entoure cette maladie, il ne saurait être intégralement conservé .

Les cas publiés n'ont point tous été contrôlés :

— Avery, sur 9 cas, n'a revu que 6 malades dans un délai s'échelonnant entre 4 mois et 4 ans, après la disparition complète à la radio de toute image pathologique.

On peut se demander si les trois malades considérés comme guéris n'ont pas fait une rechute, ou même une Maladie de Hand Schuller Christian.

— Flosi publie 4 cas, tous ayant guéri ; nous ne savons pas si ces malades ont été revus après un certain délai.

— Mermann a vu 13 granulomes éosinophiles ; il a pu vérifier la stabilisation de la guérison sur une période s'étalant, selon les malades, de 6 mois à 21 ans.

— Verger, Creyssel, Corni ont publié un ou deux cas, mais le recul nous manque pour apprécier la stabilisation qu'il nous annonce.

— Leclerc, par contre, publie la guérison de 10 cas sur 10 malades, tous revus de 3 mois à 12 ans après l'arrêt du traitement.

— Lefebvre est l'auteur ayant eu les plus mauvais résultats publiés : 13 granulomes ; 9 stabilisations ; 1 vivant, mais s'aggravant au moment où l'article a paru ; 3 décédés par suite d'une localisation pulmonaire. Les 9 en rémission ont été suivis sur une durée s'échelonnant entre 1 et 5 ans.

— Lightwood a 8 cas, 8 succès ; pas de recul.

Sur nos deux malades : un termine à peine son traitement ; l'autre, depuis 18 mois, n'a pas fait de rechute et paraît stabilisé.

Ainsi, le magnifique chiffre de 95,5 % annoncé au début tombe à 60,6 %, si nous ne prenons que les cas de granulome éosinophile dont l'arrêt total du processus évolutif, confirmé cliniquement et radiologiquement, a été contrôlé quelques mois ou quelques années après l'arrêt de tout traitement.

Ce chiffre est sûrement pessimiste, car il est bien évident que le granulome éosinophile reste la forme la plus bénigne de ces

réticuloses, d'autant plus que des rémissions spontanées peuvent se voir.

Cependant, l'éventuelle possibilité d'une évolution vers la forme chronique ou maligne, comme ce fut le cas pour un de nos malades, nous a incité à être plus prudent dans l'appréciation de la guérison.

| Auteurs | Nombre de cas | En vie | Décédés |
|---|---|---|---|
| Avery . . . . . | 9 | 9 | 0 |
| Mermann . . . . . | 13 | 13 | 0 |
| Lefebvre . . . . | 13 | 9 (+ 1 toujours malade) | 3 |
| Leclerc . . . . . | 10 | 10 | 0 |
| Lightwood . . . | 8 | 8 | 0 |
| Flosi . . . . . | 4 | 4 | 0 |
| Creyssel . . . . | 2 | 2 | 0 |
| Knighton . . . . | 2 | 2 | 0 |
| Verger . . . . . | 1 | 1 | 0 |
| Calvet . . . . . | 1 | 1 | 0 |
| Carrie . . . . . | 1 | 1 | 0 |
| Cas personnels . | 2 | 2 | 0 |
| Total . . . | 66 | 62 + 1 | 3 |

GRANULOME EOSINOPHILE DE L'ENFANT

*Pour conclure,* nous dirons que le granulome éosinophile est une réticulose bénigne curable spontanément ou sous thérapeutique, mais sur laquelle pèse le risque de récidive et de généralisation.

## II. - POUR LA MALADIE DE HAND SCHULLER CHRISTIAN

Nous avons pu relever dans la littérature le chiffre de 65 malades, dont l'histoire de la maladie a fait l'objet de récentes publications.

Sur ce nombre, 50 sont stabilisés, ce qui équivaut à un pourcentage de 72,3 % de survie.

Ce chiffre est, en réalité, trop important, car des auteurs comme Bass, ou bien la thèse de M^lle^ Hoang Ngoc Minh, ne nous disent pas ce qu'il est advenu de leurs malades qu'ils considèrent comme guéris.

Nous verrons plutôt ici en détail, l'évolution de malades suivis après arrêt de toute thérapeutique, lorsqu'ils étaient considérés comme en rémission.

— Avéry nous apporte la plus grosse statistique avec 22 cas chez l'enfant. Sur ces 22 cas, 19 sont considérés comme guéris, dont 10 ont été revus de 19 mois à 40 ans après leur maladie. Sur ces malades, quelques réflexions s'imposent : tous ont conservé avec un degré plus ou moindre leur diabète insipide que la post-hypophyse corrigeait parfaitement. Sur les malades suivis pendant l'enfance, les trois n'ayant pas eu de diabète insipide ont eu une croissance normale. La puberté est retardée : à 20 ans dans un cas, mais le développement sexuel est normal. Une malade devint enceinte six ans après le début de sa maladie, avec une grossesse parfaitement normale.

— Mermann nous rapporte 10 cas : 3 seulement sont stabilisés ; il les a revus de 3 ans 1/2 à 6 ans après, toujours en parfaite santé, mais conservant leur diabète insipide. Trois autres malades sont toujours traités ; quatre autres sont morts.

— Jorgsholm a vu 14 fois une Maladie de Hand Schuller Christian, tous traités par de la radiothérapie ; il n'a déploré qu'un décès. Nous savons qu'il a revu ces malades, avec un délai non précisé, sauf une fois où il a été de 20 ans.

— Lightwood publie trois cas, encore en traitement lors de la parution de son article.

— Conga a vu un cas bien évoluer sous purinéthol. Le malade, revu un an après, était toujours stabilisé.

— Chaptal a pu suivre, pendant 3 ans, un malade qui semble guéri.

Nous-même avons deux cas : un en rémission depuis 13 ans, l'autre depuis 3 ans. Le plus ancien a franchi le cap pubertaire sans difficulté, mais il a une taille inférieure à la normale. Tous deux conservent leur diabète insipide.

*En définitive,* les malades en rémission ou, si l'on veut, en guérison apparente, qui ont été revus quelque temps après l'arrêt du traitement, atteignent le chiffre de 31, sur les 50 publiés comme survivants. La proportion est ramenée à 47,6 % de cas que l'on peut considérer comme parfaitement stabilisés, mais :

— Tous ceux qui avaient un diabète insipide le gardent ;

— La plupart présentent un retard staturo-pondéral, avec un développement génital normal.

— Certains présentent des troubles dystrophiques — en rapport avec la localisation de leurs lésions — ayant entraîné des troubles de la statique (cas de notre malade N° 4).

— Enfin, l'exophtalmie régresse, mais disparaît rarement complètement.

| Auteurs | Nombre de cas | Stabilisés | En traitement | Décédés |
|---|---|---|---|---|
| Avery . . . | 22 | 19 | 0 | 3 |
| Jorgsholm . . | 14 | 13 | 0 | 1 |
| Mermann. . | 10 | 3 | 3 | 4 |
| Hoang-Ngoc-Minh . . . | 8 | 7 (?) | (?) | 1 |
| Lightwood . | 3 | 0 | 3 | 0 |
| Bass . . . . | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Conga . . . | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Chaptal. . . | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Sarrouy . . | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Morton . . . | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Cas personnels . . . . | 2 | 2 | 0 | 0 |
| Total. . . | 65 | 50 | 6 | 9 |

MALADIE DE HAND SCHULLER CHRISTIAN DE L'ENFANT

## III. - POUR LA MALADIE DE LETTERER SIWE

Sur 30 malades colligés dans la littérature, 21 sont morts, un a évolué vers la Maladie de Hand Schuller Christian, un est toujours en traitement, 7 ont vécu, soit 23,3 %. Sur ce chiffre, 5 seulement ont été revus, 1, 2, 5, 7 ans après la fin apparente de leur maladie et sont considérés comme en rémission totale, soit 16,6 %.

Le nom de malin qui est attribué à cette maladie n'est donc, en réalité, que partiellement vrai. Qui dit malin dit

cancer, dit donc forcément mortel. Or, à la lecture de cette statistique, il existe tout de même 16 malades sur 100 ou plus exactement 5 sur 30 qui, porteurs d'une Maladie de Letterer Siwe confirmée histologiquement, ont pu voir l'évolution de leur mal s'arrêter et ne plus reprendre, alors que toute thérapeutique était arrêtée, et se présenter, cliniquement et biologiquement, quelques mois ou années plus tard, comme des sujets parfaitement sains. Ce paragraphe, il y a quelques années, n'aurait pas trouvé sa place. Il semble que les nouvelles méthodes thérapeutiques ont permis d'observer ces quelques rémissions qui apparaissent comme totales.

— Lightwood, sur 5 cas de cette maladie, a 3 cas en rémission contrôlée ; un cas semble avoir évolué spontanément vers la sédation. Cette modalité évolutive est à signaler tant par sa rareté que par sa surprenante réalité.

| Auteurs | Nombre de cas | Stabilisés | En traitement | Décédés |
|---|---|---|---|---|
| Saenger . . | 5 | 1 | 0 | 4 |
| Lightwood . | 5 | 3 | 0 | 2 |
| Mermann. . | 4 | 0 | 0 | 4 |
| Avery . . . | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Bass . . . . | 2 | 1 | 0 | 1 |
| Sacrez . . . | 2 | 0 | 0 | 2 |
| Grislain . . | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Frommer. . | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Morton . . . | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Desbuquois . | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Nelson . . . | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Fontan . . . | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Weill . . . | 1 | Passage à la M. de Hand Schuller Christian | | |
| Cas personnels . . . | 3 | 1 | 0 | 2 |
| Total. . . | 30 | 7 | 1 | 21 |

MALADIE DE LETTERER-SIWE

L'évolution vers la maladie de Hand Schuller Christian, signalée par Weill, constitue peut-être une modalité de guérison, mais nous n'en avons pas la preuve formelle dans les publications que nous avons examinées.

Peut-être, ces formes malignes qui évoluent vers la rémission, sont-elles différentes des autres ?

*En définitive,* les formes à symptomatologie bruyante et aigüe, paraissent plus inexorables que celles dont l'évolution clinique est, d'emblée, subaiguë, toutes notions cliniques et anatomo-pathologiques mises à part.

C'est ici que peut intervenir la notion de terrain et celle d'une réaction de défense tissulaire contre cette prolifération métaplasique.

Pour la première fois, peut-être, assiste-t-on à la régression d'un processus malin, grâce aux extraordinaires possibilités d'un organisme jeune, sans doute facilitées par nos moyens thérapeutiques modernes.

# Observations

OBSERVATION N° 1. — Danielle A... (Granulome Eosinophile)

L'enfant, lors de son hospitalisation, a 12 ans, mesure 1 m. 43 et pèse 42 kg. 400.

Aucun antécédent pathologique.

Elle entre dans le service le 18-2-1958, car en Janvier de cette même année, au cours d'une séance de gymnastique, elle a ressenti une brutale douleur de la hanche gauche ayant entraîné une certaine boiterie. Cette douleur cède un peu avec le repos, mais réapparaît deux jours plus tard très intense siègeant à la portion supéro-interne de la cuisse.

A son entrée, la douleur persiste, en même temps l'enfant se plaint d'algies intermittentes de la région frontale droite et d'une asthénie générale.

La température est à 38° le soir.

*A l'examen,* la pression de la crête iliaque est indolore, seule l'adduction de la cuisse gauche est limitée et douloureuse. En plus, il existe une atrophie musculaire de la cuisse gauche très importante.

*Radios :*

— Au niveau de la crête iliaque, lacune osseuse importante.

— Sur le crâne, existence d'une lacune cranienne dans la région fronto pariétale droite.

*Biologie :*

— Vitesse de sédimentation : 48 - 82

— Numération - Formule : G. R. : 4.300.000 Hb. : 95 %

G. B. : 9.600

P. N. : 62

Mono. : 5

Lympho P. : 31

» G. : 1

Plasmocyte : 1

— Cholestérol : Total 2,05

Estérifié 1,45

— Phosphatases alcalines : 11,6 UB.

*Fond d'œil :* Normal.

*Biopsie* de la crête iliaque gauche (Dr Toga) : « Infiltration cellulaire dense « et polymorphe constituée d'éléments à noyaux parfois volumineux, clairs, de « type réticulaire, plus souvent de cellules lymphocytaires typiques. Les poly- « nucléaires abondent. On note la présence d'une quantité considérable d'élé- « ments cellulaires à cytoplasme fortement éosinophile : granulome éosinophile « caractéristique du point de vue cytologique ».

Devant ces résultats, on entreprend un traitement au purinéthol : 2 comprimés par jour à partir du 12-3-1958, traitement que l'enfant fait chez elle.

Le 26-3-1958, nouvelle hospitalisation :

— Les douleurs à la face postérieure de la cuisse gauche ont diminué.

— L'examen général est normal.

— La radio montre une diminution modérée des images lacunaires du crâne et de la crête iliaque.
— La numération et la formule sont normales.

On décide de continuer le purinéthol aux mêmes doses.

Le 21-7-1958 :

— On arrête le purinéthol, soit 4 mois 1/2 après l'avoir commencé.
— La radio du crâne et celle de la crête iliaque sont parfaitement normales.
— L'enfant va très bien.

*En résumé : Granulome éosinophile de la crête iliaque et du crâne chez une enfant de 12 ans. La biopsie confirme le diagnostic.*

*Le Purinéthol rend en 4 mois 1/2 un aspect normal des images radiologiques.*

OBSERVATION N° 2. — Monique V... (Granulome Eosinophile)

Le bébé, que nous voyons le 2-5-1959, a 16 mois ; il nous était déjà connu : jumeau de 1 kg. 700 à la naissance ; à 6 mois, séjour hospitalier pour une toxicose, otite avec en plus un ictère et une anémie hypoplastique.

A son arrivée, en Mai, l'enfant est hypotrophique (8 kg. 400, taille 75 cm.).

On nous l'amène pour une tumeur osseuse de l'omoplate droite découverte trois semaines avant, à l'occasion d'une impotence fonctionnelle douloureuse du membre supérieur droit.

A la radio : image lacunaire polycyclique de toute la partie de l'omoplate droite.

Le médecin traitant, devant cette radio, avait fait pratiquer une biopsie. Le chirurgien, en intervenant, tomba sur une masse blanchâtre d'allure néoplasique, que l'examen histologique étiqueta d'abord lymphosarcome, puis granulome éosinophile.

C'est donc avec ce dernier diagnostic que nous voyons la petite Monique :

— *L'examen général* est normal.

— *Les radios* de l'omoplate droite montrent des lésions géodiques remaniées avec aspect de cloison de refend dans la région supéro-externe de l'omoplate. La cavité glénoïde est érodée. Les lésions présentent un aspect net bien limité.
Aucune autre localisation radiologique sur le squelette.

*Biologiquement :* G. R. : 4.500.000
G. B. : 18.000
Formule normale.
Hb. : 83 %.

*Le traitement* suivant est alors institué :

— Purinéthol, 1/2 comprimé 2 fois par jour pendant 25 jours, en même temps 6 comprimés de Dectancyl.

Au bout de trois semaines :

— Les lésions radiologiques demeurent à peu près identiques. On diminue le Purinéthol à un 1/2 comprimé par jour et le Dectancyl à 4 comprimés.

En Juillet :

— L'enfant est revue ; les lésions radiologiques sont améliorées, mais les lacunes n'ont pas totalement disparu. Le traitement est poursuivi identique.

6-10-1959 :

— De nouvelles radiographies montrent « un aspect sensiblement normal de l'omoplate droite où l'on peut soupçonner la perte de substance précédemment visible ».

— La numération donne :

G. R. : 4.100.000 Hb. : 82 %
G. B. : 8.500

— La formule est normale.

*En résumé : Enfant de seize mois ayant eu un granulome éosinophile confirmé histologiquement, localisé à l'omoplate droite et traité uniquement par le Purinéthol et le Dectancyl. Disparition complète des images radiologiques cinq mois après le début.*

OBSERVATION N° 3. — Jacques P... (Maladie de Hand-Schuller Christian)

C'est à l'âge de 2 ans que cet enfant connut pour la première fois les hôpitaux.

Le 14-1-1953 :

— Il est hospitalisé à l'Institut Gustave-Roussy (Service du Dr Schweisguth) pour une tuméfaction temporo-pariétale droite découverte après une chute. On intervient chirurgicalement, pratiquant une biopsie pour laquelle le Professeur Delarue conclut à « réticulo-sarcome dont le type dominant est celui de réticulo-myélo-sarcome ». Puis, en revoyant la coupe, le diagnostic de Granulome éosinophile a été porté, la coupe « montrant des cellules tantôt isolées, tantôt anastomosées, de taille variée, à cytoplasme le plus souvent amphophile, à noyaux ronds, ovalaires, réniformes ou irréguliers, à structure chromatinienne en général délicate. On observe d'assez nombreuses mitoses, des cellules volumineuses multinucléées, du type des ostéoclastes, ainsi que des polynucléaires fréquemment éosinophiles. Présence de zones hémorragiques » (Dr Loisillier).

— L'enfant, du 16-1 au 18-2-53, reçoit 950 r. sur la région lacunaire.

Juillet 1953 :

— Nouvelle chute, apparition d'une lacune frontale gauche avec une tuméfaction perceptible cliniquement.

— Une nouvelle dose de 950 r. est faite à Lille sur cette lacune.

Fin 1953 :

— Apparition d'une suppuration dentaire avec élimination du bourgeon de la dent de 6 ans.

Avril 1954 :

— L'examen montre une tuméfaction jugale droite avec ulcération et la radiographie une image kystique au-dessus des deux molaires de lait.

— De plus, depuis Février 1954, existe une éruption cutanée du tronc dont la biopsie montre : « des zones réticulo-histiocytaires siégeant dans la zone sous-épithéliale ... On note un certain nombre de mitoses. Il s'agit d'une lésion qu'il convient de considérer comme présentant une évolution maligne ». On instaura alors un traitement à base de Cortisone et d'antibiotiques.

Octobre 1954 :

— Apparition d'une troisième tuméfaction cranienne dans la région orbitaire. La suppuration dentaire persiste. Une biopsie du maxillaire pratiquée alors montre que « la lésion entre dans le cadre des réticuloses largement définies et on pourrait l'assimiler à celle d'une variété de granulome éosinophile » (Dr Vermes). L'éruption cutanée existe toujours, le foie est un peu augmenté de volume ; la rate n'est pas palpable.

— L'enfant quitte alors Paris, tandis que s'installe un diabète insipide et qu'apparaît une exophtalmie prédominant à gauche.

Octobre 1955 :

— A son arrivée à Marseille, c'est avec le diagnostic de Maladie de Hand Schuller Christian que nous voyons l'enfant. Depuis un an le diabète insipide a persisté, l'exophtalmie s'est accrue.

*A l'examen,* nous constatons :

— Une tuméfaction sous-palpébrale droite fluctuante, œdémateuse,
— Une énorme masse dans la région pariétale gauche,
— Une exophtalmie bilatérale,
— Une éruption érythémateuse et squameuse purpurique en nappes transversales sur le thorax et l'abdomen,
— Le foie déborde de 3 cm. - La rate n'est pas perçue.

*Laboratoire :*

Numération formule : Rien de particulier.
Taux de cholestérol : 3 grammes.

— *Radios du crâne :* « Large perte de substance à bords nets des parois de la voute. L'une d'elles, de dimension géante, est située dans la région pariétale gauche ».

On incise la tuméfaction pariétale qui laissè écouler une quantité considérable de liquide de couleur chocolat et très riche en cholestérine. On institue, en outre, un traitement radiothérapique sur la lacune fronto-pariétale (500 r.) et sur la région orbitaire (1.350 r.).

Mars 1956 :

— L'enfant est revu, les lacunes craniennes persistent et la fistule pariétale ne se tarit point. On commence alors un traitement à base de Purinéthol : 1 comprimé par jour, que l'enfant fait chez lui.

Juin 1956 :

— L'éruption thoracique a presque totalement disparu du thorax.
— A la *radio,* la lacune fronto-pariétale a disparu.

Août 1956 :

— L'enfant a du Purinéthol depuis quatre mois ; il pèse 15 kg., il mesure 101 cm. 5.
— L'état général est bon, mais persiste le diabète insipide qui réagit bien à la post-hypophyse, tandis que l'exophtalmie demeure inchangée.
— On arrête le Purinéthol.

En Janvier 1958 :

— Les gencives de l'enfant sont guéries, sauf au niveau de la molaire inférieure droite.

Juillet 1958 : Etat général excellent :

— Les dents sont renouvelées,
— L'exophtalmie a tendance à diminuer.
— Sur le crâne, seule persiste cliniquement une lacune de 5 cm. de diamètre antéro-postérieur.

Septembre 1959 :

— L'enfant pèse alors 20 kg. 300, sa taille est de 114 cm. Il va très bien.
— Son exophtalmie est en voie de régression.
— Maxillaire et dents sont normaux.
— Le diabète insipide persiste.
— La *radio* du crâne montre la présence de nombreuses lacunes, la plus importante occupant la région pariétale où la perte de substance est très étendue.

*En résumé :*

*— Enfant qui, à l'âge de 2 ans a fait un granulome éosinophile confirmé histologiquement qui a évolué vers la Maladie de Hand Schuller Christian, tout*

*en montrant des signes cliniques et histologiques de Maladie de Letterer Siwe.*

*— Traité au Purinéthol pendant 4 mois, après avoir eu au début de sa maladie plusieurs séries de radiothérapie cranienne et de Cortisone sans succès apparent ni sur les lacunes ni sur les lésions cutanées.*

*— Seuls persistent actuellement le diabète insipide et des lacunes craniennes en voie de régression.*

OBSERVATION N° 4. — Pierre C... (Maladie de Hand Schuller Christian)

L'enfant a maintenant 20 ans. Nous avons pu le suivre depuis le début de sa maladie à l'âge de 2 ans. A cet âge, il avait rattrapé le retard de poids qu'il avait à la naissance (2 kg. 600).

A deux ans (1941) :

— Boiterie douloureuse de la hanche gauche. La radio pratiquée montre « une image à contours polycycliques, divisée en plusieurs loges par des trabécules osseux mais respectant la corticale ». On pense alors à un ostéo-sarcome ... que la biopsie viendra confirmer en Mai 1941.

Décembre 1941 :

— Apparition d'une gingivite douloureuse et hémorragique.

Février 1942 :

— L'enfant présente un diabète insipide.

— Les *radios* du crâne révèlent : « plusieurs pertes de substance à la forme arrondie ou ovalaire, à bords nets comme à l'emporte-pièce ».

— *Radio des hanches :* « Destruction du cotyle et de presque toute l'aile iliaque gauche ayant entraîné une ascension du fémur. Tous les os des membres sont très décalcifiés.

— Petite géode de l'astragale gauche.

*Laboratoire :*

Cholestérol : 2 g. 10
Glycémie : 1 g. 62
Anémie et polynucléose dans la Numération formule.

— On fait une biopsie de la lacune cranienne qui révèle la présence de cristaux de cholestérine faisant porter le diagnostic de Maladie de Hand Schuller Christian d'autant plus que, cliniquement, l'enfant est alors porteur :

— de lacunes craniennes et de la hanche,
— d'un diabète insipide,
— d'une gingivite,
— d'un arrêt de croissance.

— On le traite alors par plusieurs séries de radiothérapie cranienne.

— L'enfant est revu régulièrement les années suivantes.

En Décembre 1943 :

— Etat général bon, la lacune cranienne a pratiquement disparu. L'enfant peut courir en boitillant.

— Le diabète insipide persiste.

Octobre 1953 :

— Il a 14 ans, mesure 128 cm. et pèse 32 kg.

— Sa colonne vertébrale est très déformée car la hanche gauche est bloquée ; de plus, raccourcissement de 5 cm. du membre inférieur gauche.

— Le maxillaire est atrésié. Les dents, mal plantées.

Avril 1956 :

— Revu à cette époque, il ne mesure que 146 cm. 5 pour un poids de 49 kg. 300.

— Seuls persistent le diabète insipide et une certaine boiterie.

— *Radio du crâne :* parfaitement normale.

*En résumé : Enfant qui, à 2 ans, a présenté une maladie de Hand Schuller Christian localisée au crâne et à la hanche gauche, traité uniquement par radiothérapie. Après 13 ans d'arrêt de traitement, seuls persistent le diabète insipide et des troubles statiques.*

OBSERVATION N° 5. — Yves-Paul J... (Maladie de Letterer Siwe)

Hospitalisé le 22-4-1955 à l'âge de 8 mois pour adénopathies diffuses, l'enfant n'avait, jusque-là, présenté aucune affection particulière.

Depuis le 15-3-55 :

— Petit état subfébrile le soir à 38° et surtout la région sous-angulo-maxillaire devient le siège d'une adénopathie progressivement croissante. Parallèlement, la région inguinale est envahie de ganglions.

— Le médecin consulté prescrivit des antibiotiques qui amenèrent une chute de la température et une diminution de la taille des ganglions. Cet état n'a été que passager.

Début Avril :

— Nouvelle poussée ganglionnaire et remontée de la température à 38°.

— A son arrivée à l'hôpital, le jeune Yves-Paul se présente avec une trophicité correcte, mais état fébrile à 39°, qui baissera rapidement pour se maintenir entre 37 et 38°.

*A l'examen,* on note :

— Présence d'une volumineuse adénopathie cervicale formée de plusieurs masses ganglionnaires, tendues, élastiques, peu mobiles, non sensibles, aux limites bien nettes, sans péri-adénite.

— Au niveau des plis inguinaux, adénopathie bilatérale de même allure et de même consistance.

— Les autres territoires ganglionnaires ne sont pas tuméfiés.

— Le foie et la rate sont dans leurs limites.

*Biologiquement :*

— La Numération formule, à l'entrée, est à peu près normale, à noter pourtant une polynucléose et une légère anémie :

| | | |
|---|---|---|
| G. R. | : 3.910.000 | Hb. : 80 % |
| G. B. | : 6.800 | |
| P. N. | : 80 | |
| Lympho. P. | : 8 | |
| » G. | : 4 | |
| Monocytes | : 6 | |
| Plasmocytes | : 2 | |

— *Biopsie* ganglionnaire pratiquée : montre que « la pulpe ganglionnaire est totalement remaniée par une hyperplasie cellulaire massive. L'atmosphère adipeuse péri-ganglionnaire n'est pas envahie, mais on doit noter la présence de cellules réticulées dans les vaisseaux. L'aspect d'ensemble est celui d'une réticulose de caractère systématisé analogue à ce qui est décrit dans la Maladie de Letterer Siwe ».

— On instaure le traitement avec 75 mg. de Cortisone par jour. Les ganglions diminuent rapidement de volume, mais l'enfant présente des troubles digestifs à type de vomissements et diarrhée qui paraissent être en rapport avec la fonte ganglionnaire très rapide.

— La Cortisone est arrêtée et remplacée par la Lomidine I.M. (1 cc. par 24 heures pendant 6 jours, puis les 6 jours suivants 1/2 cc. par jour).

— Le purpura péri-ombilical et l'hépatomégalie, apparus quelques jours après l'entrée du malade, s'améliorent rapidement, les ganglions fondent complètement.

— Après 12 jours de traitement, on arrête la Lomidine ; le malade reçoit alors pénicilline (1.000.000 U.) et Vitamine B 12.

— Après quelques jours, la Lomidine est reprise à la dose de 1 cc. par 48 h. 11 injections en tout.

— Malgré un mauvais état général passager, tout rentre dans l'ordre et l'enfant sort le 22-6-55 en parfait état.

12-10-1955 :

— Le malade revient car les ganglions cervicaux ont réapparu, ainsi que les ganglions inguinaux et cruraux.

— Sur la fesse droite, existence d'un nodule de la taille d'une grosse noisette.

*Laboratoire :*

| | | |
|---|---|---|
| Numération formule | G. R. | 4.480.000 |
| | G. B. | 8.200 |
| | P. N. | 50 |
| | Lympho P. | 32 |
| | — G. | 14 |
| | Mono. | 4 |

— Remis à la Lomidine — 1 cc. par jour pendant deux jours ; 1 cc. 1/2 les deux jours suivants, enfin 2 cc. par jour pendant 6 jours —, si les ganglions diminuent rapidement de volume, l'état général est très mauvais: vomissements importants.

— La Lomidine est arrêtée et remplacée par du Cortancyl avec une dose au départ de 25 mg., plus 1 million de Pénicilline et 0,50 gramme de Streptomycine quotidiennement.

— L'état général s'améliore vite, le poids augmente, les ganglions ne sont plus perceptibles.

— L'enfant sort avec 10 mg. de Cortancyl 5 jours par semaine.

Mai 1956 :

— L'enfant ne prend plus de Cortancyl depuis un mois. Il a eu une rougeole qui a évolué normalement.

Juillet 1957 :

— Poids : 10,500 kg. A eu pendant le début de l'année une coqueluche.

— Etat général excellent.

En 1958 :

— L'enfant a eu une scarlatine sans histoire.

Avril 1959 :

— Poids : 13,900 kg. ; taille : 96 cm.

— L'enfant est actuellement très bien et seule persiste une atrophie fessière, vraisemblabement secondaire aux piqûres de Lomidine.

*En résumé :*

*— Letterer Siwe confirmé histologiquement.*

*— La Cortisone avait amené une régression ganglionnaire, mais a été mal tolérée au début. La Lomidine, instaurée ensuite, a donné d'excellents résultats, mais en fin de traitement, des troubles digestifs ont obligé son arrêt. Le Cortancyl, donné enfin, a définitivement stoppé l'évolution de la maladie.*

*— Depuis trois ans 1/2 l'enfant est en rémission complète en l'absence de tout traitement.*

OBSERVATION N° 6. — Olivier P... (Maladie de Letterer Siwe)

*(Transmise par le Dr Roussel, Hôpital Saint-Joseph - Marseille)*

Né en Octobre 1953 avec un poids de 3,700 kg., le petit Olivier s'était, jusqu'en Août 1954, bien porté.

Août 1954 :

— A cette date, apparaît sur le dos, l'abdomen et le cuir chevelu, une éruption baptisée « prurigo ». - La température est à 39 - 40°. - L'état général très mauvais.

— Quelques antibiotiques sont donnés, mais aucune amélioration.

Février 1955 :

— L'éruption persiste. Installation, en plus, d'une otite bilatérale qui a nécessité une paracentèse, et surtout ictère généralisé parfaitement visible, lorsque le

15-3-1954 :

— L'enfant est admis à l'hôpital.

*A l'examen :*

— Téguments et conjonctives sont légèrement ictériques.

— Sur le dos, l'abdomen et le cuir chevelu, l'éruption est papuleuse avec des plaques excoriées par le grattage, nombreuses croûtes.

— Le foie et la rate sont hypertrophiés.

*Laboratoire :*

— Numération formule :

G. R. : 2.800.000
G. B. : 27.200
P. N. : 75 %

— V. S. : indice 50.

— Hanger + + +

— Mac Lagan : 8,6 U.M.L.

— Gamma globulines à 24,1 %

— Cholestérol : 2,96 g.

— Bilirubine totale : 45 mg. (directe : 44 mg.)

— Urines : Présence de pigments biliaires.

— Temps de saignement et de coagulation : Normaux.

— *Radios* pulmonaire et de tout le squelette : Normales.

— *Biopsie* ganglionnaire : Aurait montré une structure lymphoïde normale.

Avril 1955 :

— On pratique une biopsie cutanée qui montre un « épiderme ulcéré recouvert par un exsudat fibrino-leucocytaire, en un point. On y voit de nombreuses cellules de type histiocytaire. Dans une région un peu plus profonde, on voit une infiltration constituée de cellules réticulaires dont quelques-unes présentent un noyau franchement atypique. Mitoses peu nombreuses.

« Conclusion : Hyperplasie réticulaire dont l'aspect cytologique est suspect de transformation maligne : Maladie de Letterer Siwe ». (Dr Stahl).

— Malgré un traitement à base de Cortisone, d'antibiotiques et de Purinéthol, l'enfant meurt le 17 Avril.

*En résumé : Letterer Siwe à forme ictérique avec lésions cutanées et hépatosplénomégalie chez un nourrisson de 18 mois qui a rapidement évolué vers la mort.*

OBSERVATION N° 7. — Marc B... (Maladie de Letterer Siwe)
(*Transmise par le Dr Roussel - Hôpital Saint-Joseph*)

27-3-1959 :

— A 9 mois, le petit Marc est amené à l'hôpital pour une éruption maculo-papulleuse localisée au tronc avec hépatosplénomégalie.

— *Le myélogramme* pratiqué montre :

| | | |
|---|---|---|
| Cellules réticulaires | : | 15 % |
| Hémohistioblastes | : | 17,5 % |
| Hémocytoblastes | : | 21 % |
| Lignée granulocytaire | : | 13,5 % |
| Lignée lymphocytaire | : | 23 % |
| Lignée monocytaire | : | 2 % |
| Cellules paraleucoblastiques | : | 4 % |
| Lignée érythrocytaire | : | 4 % |

« Aspect de réticulopathie maligne » (Dr Muratore).

— On instaure un traitement à base de Cortancyl (30 mg. par jour) et de Pénicilline (1 million), plus Streptomycine (0,50 g.).

— L'état général reste cependant grave.

*Biologie :*

— Numération formule :

| | | | |
|---|---|---|---|
| G. R. | : | 3.900.000 | Hb. : 64 % |
| G. B. | : | 5.000 | |
| P. N. | : | 15 | |
| Mono. | : | 1 | |
| Lymphos | : | 62 | |
| Myélo-neutro | : | 1 | |
| Proplasmocyte | : | 1 | |
| Cellules souches | : | 20 | |

— V. S. : 12 - 28.

— T. S. et T. C. : Normaux.

— Au bout de quelques jours, les éléments cutanés ont tendance à diminuer, mais reprennent huit jours après.

— On change alors le traitement, mettant l'enfant à 1 comprimé de Purinéthol par jour et 16 comprimés de Dectancyl.

— Malgré ce, l'état s'aggrave, une dyspnée s'installe ; la *radiographie pulmonaire* montre une image d'infiltrat réticulé.

— Le tronc se recouvre de pétéchies, des épistaxis apparaissent et le 25 Avril l'enfant part chez lui mourant.

*En résumé : Maladie de Letterer Siwe typique chez un enfant de 9 mois, qui s'est compliquée à la fin de lésions pulmonaires et qui a évolué vers la mort en environ un mois, malgré le traitement.*

# Conclusions

A propos de 7 observations personnelles — dont 2 granulomes éosinophiles, 2 Maladies de Hand Schuller Christian et 3 Maladies de Letterer Siwe, il nous a paru intéressant de reconsidérer à la lumière des publications récentes, le pronostic des réticuloses infantiles.

Nous avons groupé sous le terme de réticuloses « dites malignes », trois affections dont l'évolution est loin d'être univoque :

Le granulome éosinophile, considéré généralement comme bénin, spontanément ou sous thérapeutique peut, en réalité, se transformer en une forme plus sévère qu'est la Maladie de Hand Schuller Christian. Elle-même peut régresser, mais aussi évoluer vers la Maladie de Letterer Siwe, qui serait la forme maligne.

Cette chaîne d'affections dont la gravité va dans un ordre croissant, paraît être comme une seule et même entité à allure plus ou moins aiguë.

Les cas de rémission observés dans la littérature et par nous sont rares, mais suffisamment nombreux pour permettre de donner au terme de réticulose maligne jusque-là utilisé, un sens moins accablant.

## 1° - LE GRANULOME EOSINOPHILE :

Il atteint, de préférence, les enfants et les jeunes adultes.

C'est une maladie localisée au squelette et parfois à un seul os, mais dont la gravité tient aux atteintes viscérales — les poumons notamment — et aux localisations pluri-osseuses.

L'évolution est, dans de nombreux cas, bénigne, que les malades soient traités ou non.

D'une façon générale, les traitements les plus employés sont la radiothérapie et le curettage osseux.

Nous avons essayé, dans deux cas, un traitement avec du purinéthol et avons obtenu deux fois la disparition complète à la radio des images pathologiques, ce qui, dans un syndrome réputé spontanément curable n'est pas un critère d'efficacité, mais nous avons cependant été frappé par la rapidité de cette régression.

## 2° - LA MALADIE DE HAND SCHULLER CHRISTIAN :

C'est une forme plus diffuse, apparaissant surtout dans la deuxième enfance, tous les âges pouvant cependant être touchés.

Cliniquement : Une tétrade classique qui n'est pas nécessairement complète :

— Lésions osseuses,
— Exophtalmie,
— Diabète insipide,
— Troubles de la croissance.

Biologiquement : L'augmentation du taux du cholestérol est une donnée qui est rarement vérifiée.

Histologiquement : La cellule spumeuse est caractéristique par son cytoplasme chargé de cholestérine.

Parce que les poumons, le cœur, le cerveau et la post-hypophyse peuvent être touchés dans son évolution, le pronostic peut être grave, d'autant plus que nous ne possédons aucune thérapeutique infaillible.

Néanmoins, la radiothérapie et les corticoïdes sont des médications dont nous avons pu vérifier la valeur. Les antifoliques et les anti-métaboliques ont donné de bons résultats, mais les premiers, notamment, sont des produits toxiques qui limitent leur emploi.

Nous avons, là encore, eu l'impression d'enrayer l'évolution d'un de nos jeunes malades avec le purinéthol utilisé, il est vrai, après plusieurs séries de radiothérapie.

## 3° - LA MALADIE DE LETTERER SIWE :

C'est la réticulose de la première enfance, souvent rapidement, mais non toujours fatale.

Cliniquement : La localisation à la peau, au système osseux et aux organes lymphoïdes forme une triade classique.

Histologiquement : Large distribution dans les tissus de cellules réticulaires. Cet essaimage en fait sa gravité que la thérapeutique essaye de corriger.

Si la corticothérapie, employée seule ou associée aux antibiotiques et aux médications à visée réticulo-endothéliale, a pu amener dans de rares cas (5 sur 30 malades), des stabilisations apparemment définitives (l'un de nos malades est ainsi stabilisé depuis 3 ans), cela autorise à atténuer légèrement la sévérité

d'un pronostic considéré, jusqu'à ces dernières années, comme toujours fatal.

Au prix d'un dépistage précoce et grâce, peut-être, à des médications plus sélectives, les réticuloses du nourrisson et de l'enfant abandonneront — dans un avenir que nous espérons proche — la réputation de malignité, encore attachée à certaines d'entre elles.

Lu et approuvé
*De Président du Jury :*
P. GIRAUD

Vu et approuvé
Pour le Doyen,
*L'Assesseur :*
J. DELPHAUT

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 5 Novembre 1959
*Le Recteur :*
J. BLACHE

# Bibliographie


1. - ABEL E., FLORENTIN P., MICHON P., DORNIER R. et LASCOMBES G. Réticulose histiomonocytaire aiguë à forme médullaire pure.
**Sem. Hôp. Paris,** 2 Mai 1954, **30.** N° 29, p. 1.822-1.824.
2. - ABT A.-F., DENENHOLZ E.-J. — Maladie de Letterer Siwe.
**Am. J. Dis. Child.,** 1936. N° 51, p. 499-522.
3. - ARONSON R.-P. — La streptomycine dans la maladie de Letterer Siwe.
**Lancet,** 21 Avril 1951, 260. N° 6.660, p. 889-890.
4. - AUZEPY P. — A propos de certaines réticuloses du nourrisson et de l'enfant.
**Bulletin Médical,** 1er Mai 1954. N° 9, p. 215-219.
5. - AVERY M.-E., AFFEE M. et GUILD H.-G. — Evolution et pronostic de la réticulo-endothéliose (granulome éosinophile, maladie de Schuller Christian et maladie de Letterer Siwe). Etude de 40 cas.
**Am. J. Méd.,** Avril 1957, **22.** N° 4, p. 636-652.
6. - BASS M.-H., SAPIN S.-O. et HODES H.-L. — L'emploi de la cortisone et de l'A.C.T.H. dans le traitement de la réticulo-endothéliose chez l'enfant.
**Am. J. Dis. Child.,** Avril 1953. **85.** N° 4, p. 393-403.
7. - BATSON R., SHAPIRO J., CHRISTIE A. et RILEY H.-D. — La réticulo-endothéliose disséminée non lipoïdique aiguë.
**Am. J. Dis. Child.,** Septembre 1955. **90.** N° 3, p. 323-343.
8. - BENTEGEAT J. — La réticulose histiomonocytaire.
**J. Méd. Bordeaux,** Avril 1951, **128.** N° 4, p. 449-460.
9. - BERNHEIM M. et FRANÇOIS R. — La réticulose histiomonocytaire maligne de l'enfance.
**Pédiâtrie,** 1952, **7.** N° 4, p. 509-527.
10. - BERNHEIM M., MOURJQUAND C., FRANÇOIS R., VERNEY R., BEY Y. — Réticulose histiomonocytaire du nourrisson à forme de xanthomatose cutanée.
**Pédiâtrie,** 1956, **11.** N° 4, p. 399-408.
11. - BEY Y. — Réticulose histiomonocytaire à xanthomes cutanés chez le nourrisson.
**Thèse** Lyon, 1956.
12. - BLAHD W.-H., LEVY M.-S. et BASSETT S.H. — Un cas de syndrome de Hand Schuller Christian, traité par la cortisone.
**Ann. Int. Méd.,** Octobre 1951. **35.** N° 4, p. 927-937.
13. - BIERMANH R., LANMAN J.-T., BOD K.-S. — Amélioration par les antibiotiques d'une réticulose endothéliale non lipoïdique (M. de Letterer Siwe) chez des jumeaux identiques.
**J. Ped.,** Mars 1952, **40.** N° 3, p. 269-284.
14. - BOULENGER P. — Réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.
**Thèse,** Paris 1941. N° 32, 147 pages.
15. - BREMEN et WOIKAS. — Le granulome éosinophile des os.
**Acta. Orthop. Belg.,** 1953, 19, p. 63-68.
16. - CALVET J., CLAUX et RIBET A. — Le granulome éosinophilique.
**J. Fr. O. R. L.,** Avril-Mai 1953, **2.** N° 4, p. 393-410.
17. - CATHALA J. et BOULENGER P. — Nosologie de la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne.
**P. Med.,** 7-10 Mai 1941. Nos 40-41, p. 497-499.
18. - CAZAL P. — La réticulose histiomonocytaire.
Paris, 1946. Edition Masson.

19. - CAZAL P. — Considérations générales sur les hémoblastoses, la réticulose histiomonocytaire et les leucémies à monocytes.
**Sem. Hôp. Paris,** 2 Avril 1948, **25,** p. 803-808.

20. - CAZAL P. — Aspects cliniques et hématologiques de la réticulose maligne. (Rapport au 3e Congrès d'Hématologie de Rome, 1951).
**Acta. Haemat.,** Février 1952, **7.** N° 2, p. 65-85.

21. - CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R., LOUBATIERES et Mme CAMPO. — Les réticulites diffuses infectieuses d'origine virale. Nouveaux aspects de la pathologie réticulo-histiocytaire. 18 cas observés chez l'enfant.
**Sang,** 1953, **24.** N° 8, p. 712-747.

22. - CHAPTAL J., CAZAL P., JEAN R., LOUBATIERES R., Mme CAMPO C. — Etude clinique et anatomique d'une maladie de Hand Schuller Christian de l'enfant, suivie pendant trois ans.
**Sem. Hôp. Paris** (Ann. Pédiatrie), 20 Février 1956. N° 11/2, p. 587/71, 596/80.

23. - CLAIREAUX A.-F. et LEWIS L.-C. — La Maladie de Letterer Siwe.
**Arch. of Dis. in Child.,** Juin 1950, **25,** p. 122-142.

24. - CLEMENT R. — Maladie de Letterer Siwe et réticulo-histiocytoses aiguës.
**Presse Médicale,** 19 Mai 1954. N° 36, p. 763.

25. - CONGA G. et MAZZA. — Un cas de réticulo-endothéliose systémique.
**Minerva Péd.,** 24 Février 1957, **9.** N° 8, p. 203-211.

26. - CREYSSEL J. et Coll. — Le granulome histiocytaire ou éosinophile des os. A propos d'une double observation de caractère familial.
**J. Méd. de Lyon,** 20 Mai 1951. N° 753, p. 463-476.

27. - DAWES J.-D.K. — Le granulome éosinophile (granulome éosinophile, maladie de Letterer Siwe et maladie de Hand Schuller Christian).
**J. Laryng. - Otol.,** Septembre 1954, **68.** N° 9, p. 575-599.

28. - DEDIEU P. — Les manifestations pulmonaires de la maladie de Hand Schuller Christian.
**Thèse,** Toulouse, Mai 1953. N° 26, 48 pages.

29. - DENYS P. et MALBRAIN H. — Contribution à l'étude des réticulo-endothélioses de l'enfant (la xantho-leucémie).
**Arch. Franç. de Péd.,** 1954, **11.** N° 7, p. 707-716.

30. - DESBUQUOIS, BOULARD, BIDAULT et JOBARD. — Réticulose histiocytaire aiguë à évolution fatale. (Mal. de Letterer Siwe, avec lacunes craniennes.
**Arch. Franç. Péd., 1956, 13.** N° 1, p. 70-77.

31. - DUSSOLIER et GOND P.-C. — De la réticulose histiomonocytaire.
**Thèse** Paris, 10 juillet 1951. N° 894, 317 pages.

32. - FALK N. et GELLET B. — Caractère familial de la maladie de Letterer Siwe.
**Acta Paed.,** Septembre 1957, **46.** N° 5.

33. - FEVRE M. — Granulome éosinophile des os et son diagnostic radiologique.
**Revue du Patricien,** 11-7-57, p. 2.214-2.223.

34. - FEVRE M. — Réflexions sur le granulome dit éosinophile des os.
**Bull. Acad. Nat. Méd.,** 8-15 janvier 1957, **141.** Nos 1 et 2, p. 39-44.

35. - FLOSI A.-T., ASSIS M., BLOISE W. et Coll. — Traitement du granulome éosinophile par l'A.C.T.H. Rapport de quatre cas avec disparition des lésions du crâne.
**J. Clin. Endoc. Métab.,** 1957, **17.** N° 8, p. 994-1.001.

36. - FONTAN, VERGER, LEGER, PERY. — Réticulo-myélose congénitale.
**Pédiatrie,** 1958, **13.** N° 5, p. 527-535.

37. - FORNARA P. — Considérations sur quelques cas de réticulo-endothéliose aiguë infantile.
**Minerva Méd.,** 19 Décembre 1953. **44.** N° 101, p. 1.934-1.948.

38. - FREUD P. — Evolution de la réticulo-endothéliose dans l'enfance.
**J. Of. Péd.,** Juin 1951, **38.** N° 6, p. 744-769.

39. - FRUHLING L., SACREZ R., Mme HEUMANN. — A propos du diagnostic différentiel entre la granulomatose lipoïdique de Schuller Christian et la réticulo-histiocytose maligne de l'enfant.
**Soc. Péd. Est**, 26 Juin 1954.

40. - GARNIER P.-F. — La maladie de Letterer Siwe.
**Thèse**, Paris, 1952. N° 141, 106 pages.

41. - GIRAUD P. — BERNARD R., JULLIEN A.-D. : Un cas de xanthomatose cranio-hypophysaire.
**Soc. Péd. Rég. Provençale**, 18 Avril 1944.

42. - GIRAUD P., BERNARD R., BARRE J. et ESPINAS J. — Réticulosarcome généralisé chez un nourrisson de 11 mois.
**Soc. Péd. Rég. Provençale**, 10 avril 1949.

43. - GRACIANSKI (P. de) et Coll. — A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire subaiguë chez un nourrisson.
**Sem. Hôp. Paris**, 20 Mai 1953. 29. N° 33, p. 1.642-47.

44. - GRANT L.-J. et GINSBURG J. — Granulome éosinophile (poumons en rayons de miel) associé à un diabète insipide.
**Lancet**, 10 septembre 1955, 269. N° 6.889, p. 529-532.

45. - GRAY J.-D. et TAYLOR S. — Réticulo-endothéliose généralisée aiguë se terminant en leucémie monocytaire.
**Cancer**, Mars 1953, 6. N° 2, p. 333-337.

46. - GRISLAIN J.-R. et Coll. — Réticulose histiocytaire maligne et cortisone.
**Arch. Franç. Péd.**, 1955, 12. N° 7, p. 690-707.

47. - GUGENHEIM P. — Contribution à l'étude de la maladie de Letterer Siwe (Réticulo-histiocytose aiguë maligne du nourrisson).
**Thèse**, Paris, 1956. N° 544, 44 pages.

48. - HANSEN P.-B. — Relations entre la maladie de Hand Schuller Christian, la maladie de Letterer Siwe et le granulome éosinophile des os.
**Acta Radio.**, 30 Septembre 1949. 32.

49. - HOANG-NGOC-MINH. — La maladie de Hand Schuller Christian et ses syndromes apparentés.
**Thèse**, Saïgon, 1958. 142 pages.

50. - HODGSON G. — Réticulose histiocytaire.
**Proc. Roy. Soc. Med.**, Novembre 1957, 50, N° 11, p. 931-932.

51. - HUBER J., BRISKAS S. — A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire chez un nourrisson.
**Sem. Hôp. Paris**, 1952, 28, p. 3.849-3.855.

52. - JAFFE H. et LICHTENSTEIN L. — Granulome éosinophile des os.
**Arch. Path.**, 1944, 37, p. 99-118.

53. - JORGSHOLM B. — La radiothérapie dans la maladie de Hand Schuller Christian.
**Acta Med. Scand.**, 23 Août 1958, 161. N° 6, p. 459-46.

54. - JULLIEN A.-D. — Maladie de Hand Schuller Christian.
**Thèse**, Marseille, 1943. 50 pages.

55. - KAPLAN M. et Coll. — A propos d'une observation de granulome éosinophile à forme diffuse chez un enfant de cinq ans. Rapport de cette affection avec les réticuloses voisines.
**Arch. Franç. Péd.**, 1952, 9. N° 3, p. 237-253.

56. - KNIGHTON R.-S. et DE WITT FOX J. — Diagnostic et traitement du granulome éosinophile du crâne.
**J. A. M. A.**, Décembre 1956, 162. N° 14, p. 1.294-1.297.

57. - LAYANI F. et ASCHKENASY A. — Le granulome éosinophile de l'os. A propos de 5 observations de cette maladie.
**Ann. Méd.**, 1951, 52. N° 4, p. 325-355.

58. - LECLERC et CABANNE F. — Granulome éosinophile des os.
**J. Méd. Lyon**, 5 Octobre 1957, 38. N° 906, p. 843-854.

59. - LEFEBVRE J. et CHAUMONT P. — Le devenir du granulome éosinophile chez l'enfant.
**J. Radio-Electro.** Novembre 1958, 39, N° 11, p. 705-712.

60. - LEGER L., DUCROQUET R. et LEGER H. — Maladies du squelette. — Un volume de 250 p., Paris, 1949. Masson, Ed.
61. - LEGER H., MEYNARD J. et BIRABEN J. — Les réticulopathies malignes systématisées ou réticulose histiomonocytaire et leur traitement. **J. Méd. Bordeaux**, Septembre 1951, **128.** N° 9, p. 828-839, ou encore dans **Le Sang**, 1951, **22.** N° 9. p. 765-769.
62. - LEGRE G. — Le granulome éosinophile vertébral. **Thèse**, Marseille, 1958, 54 pages.
63. - LEVIN H. — L'emploi de la cortisone dans le traitement des réticulo-endothélioses. **J. Of. Ped.**, 1955, **46.** N° 5, p. 531-538.
64. - LICHTENSTEIN L. — Histiocytose X. Intégration du granulome éosinophile des os, de la Maladie de Letterer Siwe et de la Maladie de Schuller Christian comme des manifestations d'une seule entité nosologique. **Am. Arch. of Pathol.**, 1953, **56**, p. 84-102.
65. - LIGHTWOOD R. et TIZARD J.-P.-M. — Guérison d'une réticulo-endothéliose non lipoïdique infantile aiguë (maladie de Letterer Siwe). **Acta Paed.**, Octobre 1954, **43.** Suppl. 100, p. 454-468.
66. - LIGHTWOOD R., BODIAN M., SUTCLIFFE J., MACNAB. — Discussion sur le granulome éosinophile, la maladie de Letterer Siwe et la maladie de Hand Schuller Christian. **Proc. Roy. Soc. Med.**, 1955, **48**, p. 711-720.
67. - MARIE J., SALET J., HEBERT S. et ELLIANCHAR E. — La réticulose cutanée et pulmonaire du nourrisson (variété clinique de la maladie de Letterer Siwe). **Sem. Hôp. Paris**, 1952, **28.** N° 81, p. 2.800-2.808.
68. - MARONNEAUD P.-L. — Altération dentaire et granulome éosinophile de l'os maxillaire. **Cahier Odonto Stomatol.**, 1955, **5.** N° 2, p. 37-40.
69. - MELLOR W.-C. et STOCKDALE L.-R. — Granulome éosinophile des os. **Oral Surg.**, Novembre 1958, **11.** N° 11, p. 1.196-1.209.
70. - MERCER W. (Sir) et DUTHIE R.-B. — Granulome histiocytaire. **J. Bone Joint Surg.**, Février 1956, **38 b**, N° 1, p. 279-292.
71. - MERMANN A.-C. et DARGEON H.-W. — Le devenir de certaines réticulo-endothélioses non lipidiques. **Cancer**, Janvier - Février 1955, **8**, p. 112-122.
72. - MORTON P.-H. — La réticulo-endothéliose non lipoïde disséminée et chronique (histiocytose X). Son traitement par l'A.C.T.H. et les antibiotiques. Relations de deux cas. **Ann. of Int. Méd.**, Août 1957, **47.** N° 2, p. 317-331.
73. - MOSINGER M. — Sur la classification et la pathogénie des maladies du mésenchyme. **Sem. Hôp. Paris**, 10 Octobre 1953, **29.** N° 61, p. 3.036-3.041.
74 - NANTA A. — Les conceptions actuelles des xanthomatoses. **Bull. Soc. Fr. Derm. Syph.**, 1954, **5**, p. 401-423
75. - OLMER J., GEODEFROY G. et SERRADIMIGNI. — Action du 6.870 R. P. (E 39) dans les réticulopathies malignes. **Marseille Méd.**, 1958, **95.** N° 8, p. 631-649.
76. - OTANI S. — Discussion sur le granulome éosinophile de l'os, la maladie de Letterer Siwe et la maladie de Schuller Christian. **J. Mount Sinaï Hosp.**, Nov.-Déc. 1957, **24.** N° 6, p. 1.079-1.092.
77. - POINSO R., POURSINES Y. et DELPIN A. — Les réticulo-histiomonocytoses subaiguës malignes (à propos d'une forme à prédominance nodulaire cutanée). **Marseille Méd.**, 15 Mars 1945, N° 3, p. 113-126.
78. - POINSO R., PICARD D., PERRIMOND G., BONDIL J.-N., Mlle BONNET. — Réticulose histiomonocytaire subaiguë maligne à manifestations laryngée et cutanée prédominantes. **Sem. Hôp. Paris**, 20 Décembre 1953, **29.** N° 77, p. 4.040-4.045.

79. - POLONOVSKI C. — Granulome éosinophile des os.
**Sem. Hôp. Paris,** 21 Novembre 1957, **27.** N° 87, p. 3.485.

80. - POUYANNE L. et Coll. — Radiodiagnostic du granulome éosinophile des os.
**J. Radio. Electro.,** Mars-Avril 1957, **38.** N°s 3-4, p. 230-235.

81. - QUEREILHAC H. — Granulome éosinophile des os.
**Rhumatologie,** 1954, 4, p. 188.

82. - RAVERA. — Réticulo-endothéliose maligne du nourrisson.
**Mémoire d'assistant étranger,** Paris, 1950. N° 99.

83. - ROSSLER H. — Clinique et pathogénie des réticulo-granulomatoses essentielles chez l'enfant.
**Wien. Klin. Wschr.,** 2 Septembre 1955, **67.** N°s 35-36, p. 688-695.

84. - RUSSEL A., NELSON et STOFER B.-C. — Réticulo-endothéliose aiguë (maladie de Letterer Siwe).
**Am. J. Dis. Child.,** 1952, **83,** p. 445-480.

85. - SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN F. — Maladie de Letterer Siwe.
**Ped.,** 1953, **8.** N° 8, p. 909-915.

86. - SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN F. et CAHN R. — Réticulo-histiocytose maligne à forme cutanée et hématologique chez un nouveau-né.
**Arch. Fr. Péd.,** 1954, **11.** N° 2, p. 141-150.

87. - SAENGER E. et JOHANSMANN R. — Maladie de Letterer Siwe. Problèmes de diagnostic et de traitement.
**Am. J. Rœntgeno.,** Mars 1954, **71.** N° 3, p. 472-483.

88. - SALAZAR DE SOUSA C., MENDES A. — Granulome éosinophile.
**Sem. Hôp. Paris,** 2 janvier 1951, **27.** N° 1, p. 33-41.

89. - SARROUY C., SABATINI R., LORENZI C. — La maladie de Hand Schuller Christian.
**Algérie Méd.,** 1956, **60.** N° 7, p. 505-533.

90. - SIWE S. — Les réticulo-endothélioses de l'enfant.
**Advances In Ped.,** 1949, **4,** p. 117-143.

91. - SWEITZER S. — Maladie de Letterer Siwe.
**Arch. Derm. Syph.,** Mai 1949, **59,** N° 5, p. 549-559.

92. - TRIFAUD A. — Vertebra Plana et Granulome éosinophile.
**Bordeaux Chir.,** Janvier 1957, N° 1, p. 68-70.

93. - TRIFAUD A., BUREAU H. et PAYAN H. — Tumeurs bénignes des os et dystrophies pseudo-tumorales.
Deux Tomes. 1959. Masson Edit.

94. - VACCARI R. et MANZINI E. — Le granulome éosinophile de la peau et ses rapports avec la réticulo-endothéliose de Letterer Siwe et la Maladie de Hand Schuller Christian.
**Giorn. Ital. Derm.** Sept.-Oct. 1958, **93.** N° 5, p. 325-356.

95. - VACHON R., MOREL P., BOURGEOIS H. — A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire maligne. Les aspects cutanés de la réticulose maligne. Essais de synthèse. Classification des réticuloses.
**J. Méd. Lyon.,** 20 Août 1950, N° 735, p. 701-708.

96. - VERGER et LAURET. — Granulome éosinophile à localisation maxillaire initiale avec gingivite ulcéreuse et expulsive chez un enfant de 20 mois.
**J. Méd. Bordeaux,** Août 1959. N° 8, p. 959-962.

97. - VESLOT, J. DUPERRAT. — La Maladie de Letterer Siwe : Sa place dans le cadre des réticulo-endothélioses. Etude d'une forme ictérique de cette affection.
**Arch. Franç. Péd.** 1951, **8,** N° 3, p. 225-244.

98. - VESLOT J., GRAVELEAU D. — Réticuloses histiocytaires.
**E. M. C. Pédiatrie,** 1958, 4082, F. 10.

99. - WALLGREEN A. — Granulome réticulo-endothélial systémique. Réticulo-endothélioses non lipoïdes et Maladie de Schuller Christian.
**Am. J. Dis. Child.** 1940, **60,** N° 3, p. 471-500.

100. WEILL J., BARUCH J. (Mme), GRUPIER Ch. — Maladie de Letterer Siwe à évolution prolongée. Passage au Schuller Christian.
**Bull. Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris,** 16-23 Mai 1958. **74,** N° 17-18, pages 383-391.

101. WEINSENZANG G. (Mme). — Le granulome éosinophile des os.
**Thèse,** Paris 1951, 80 pages.

102. WILSON A.-D., SOMMERFELD W.-S. — Un cas de Maladie de Hand Schuller Christian atteignant l'oreille. Etude suivie pendant neuf ans.
**J. Laryngo-Oto,** Mars 1959, **73,** N° 3, p. 183-187.

103. WITTE J. (de). — Réticulo-endothéliose. Maladie de Hand Schuller Christian.
**J. Belge Radiol.** 1957, **40,** N° 3, p. 269-302.

104. ZICCARDI M. — Réticulo histiocytose nodulaire cutanée viscérale généralisée.
**J. Ital. Dermato.** Nov.-Déc. 1951, **92.** N° 6, p. 429-442.

# Table des Matières


AVANT-PROPOS ..... 13

GENERALITES ..... 17
— Nature du Système Réticulo-Endothélial ..... 17
— Notions d'Anatomie ..... 17
— Notions de Physiologie ..... 18
— Place du Système Réticulo-Endothélial en Pathologie ..... 19
— Les Réticulites ..... 19
— Les Réticuloses ..... 19

LE GRANULOME EOSINOPHILE ..... 23
— Historique ..... 23
— Conditions d'apparition ..... 23
— Symptomatologie ..... 24
— Signes fonctionnels ..... 24
— Signes généraux ..... 25
— Signes physiques ..... 25
— Radiologie ..... 26
— Biologie ..... 27
— Histologie ..... 27
— Macroscopiquement ..... 27
— Microscopiquement ..... 28

LA MALADIE DE HAND SCHULLER CHRISTIAN ..... 31
— Historique ..... 31
— Conditions d'apparition ..... 32
— Symptomatologie ..... 32
— Tétrade majeure ..... 33
— Signes mineurs ..... 36
— Biologie ..... 37
— Examens hématologiques ..... 37
— Examens d'urine ..... 38
— Histologie ..... 38
— Macroscopiquement ..... 38
— Microscopiquement ..... 39

MALADIE DE ABT-LETTERER-SIWE ..... 41
— Historique ..... 41
— Conditions d'apparition ..... 42
— Symptomatologie ..... 42
— Biologie ..... 45
— Histologie ..... 45
— Macroscopiquement ..... 45
— Microscopiquement ..... 45

ETUDE NOSOLOGIQUE ..... 47
— Rapports entre le Granulome éosinophile, la Maladie de Hand Schuller Christian et la Maladie de Letterer-Siwe ..... 47

TRAITEMENT ..... 51
— Les moyens thérapeutiques ..... 51
— Les médications symptomatiques ..... 51
— Les médications à visée réticulo-endothéliale ..... 52
— La radiothérapie ..... 54
— Les médications chirurgicales ..... 54
— Les indications thérapeutiques ..... 55
— Pour le Granulome éosinophile ..... 55
— Pour la Maladie de Hand Schuller Christian ..... 56
— Pour la Maladie de Letterer-Siwe ..... 57

EVOLUTION. — PRONOSTIC ..... 59
— Pour le Granulome éosinophile ..... 60
— Pour la Maladie de Hand Schuller Christian ..... 61
— Pour la Maladie de Letterer-Siwe ..... 63

OBSERVATIONS ..... 67

CONCLUSIONS ..... 77

BIBLIOGRAPHIE ..... 80

# SERMENT

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.*